

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :**C07J****A2**(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/47603**

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

17. August 2000 (17.08.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01073

(22) Internationales Anmeldedatum: 9. Februar 2000 (09.02.00)

(30) Prioritätsdaten:

199 06 159.9

9. Februar 1999 (09.02.99)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜNZER, Hermann [DE/DE]; Turiner Str. 4, D-13347 Berlin (DE). KNAUTHE, Rudolf [DE/DE]; Wilhelmstr. 9, D-13467 Berlin (DE). LESSL, Monika [DE/DE]; Wilhelmstr. 9, D-13467 Berlin (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich [DE/DE]; Rabenstr. 5 A, D-13505 Berlin (DE). HEGELE-HARTUNG, Christa [DE/DE]; Woellenbeck 101, D-45740 Mülheim a. d. Ruhr (DE). BÖMER, Ulf [DE/DE]; Neue Hochstr. 11, D-13347 Berlin (DE). MÜLLER, Gerd [DE/DE]; Magdelstieg 132, D-07745 Jena (DE). KOSEMUND, Dirk [DE/DE]; Ulan-Bator-Str. 51, D-99091 Erfurt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: 16-HYDROXYESTRATRIENES AS SELECTIVE ESTROGENS

(54) Bezeichnung: 16-HYDROXYESTRATRIENE ALS SELEKTIV WIRKSAME ESTROGENE

(57) Abstract

The invention relates to novel compounds as pharmaceutical agents which have in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations of the rat prostate than to estrogen receptor preparations of the rat uterus and which preferably have in vivo a preferential effect on bones as compared to the uterus and/or a marked effect with regard to the stimulation of the expression of the 5HT_{2a} receptor and transporter. The invention also relates to the production and to the use in therapy of these compounds and to pharmaceutical administration forms containing said novel compounds. The novel compounds are 16 α and 16 β hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene which carry additional substituents at the steroid backbone and one or more additional double bonds on the B, C and/or D rings.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung beschreibt neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und vorzugsweise in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor und -transporter aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten. Bei den neuen Verbindungen handelt es sich um 16 α - und 16 β -Hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene, die am Steroid-Gerüst weitere Substituenten tragen sowie in den B-, C- und/oder D-Ringen eine oder mehrere zusätzliche Doppelbindungen aufweisen können.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

16-Hydroxyestratriene als selektiv wirksame Estrogene

Feld der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo vorzugsweise eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor und -transporter aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten.

Bei den chemischen Verbindungen handelt es sich um neuartige steroidale gewebe selektive Estrogene.

Hintergrund der Erfindung

Etablierte Estrogentherapien zur Behandlung von hormondefizienzbedingten Beschwerden und die protektive Wirkung von Estrogenen auf Knochen, Gehirn, Gefäß und andere Organsysteme.

Die Effizienz von Estrogenen in der Behandlung von hormondefizienzbedingten Symptomen wie Hitzewallungen, Atrophie von Estrogenzielorganen und Inkontinenz, sowie die erfolgreiche Anwendung von Estrogen-Therapien zur Verhinderung von Knochenmasseverlust bei peri- und postmenopausalen Frauen, ist gut belegt und allgemein akzeptiert (Grady et al.1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). Ebenso ist gut dokumentiert, daß die Estrogensatztherapie bei postmenopausalen Frauen oder bei Frauen mit anders bedingter ovarieller Dysfunktion, das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen gegenüber nicht estrogenbehandelten Frauen reduziert (Grady et al., loc. cit.).

Neuere Untersuchungen belegen zudem eine protektive Wirkung von Estrogenen gegen neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Alzheimersche Krankheit (Henderson 1997,

Neurology 48 (Suppl 7): S27-S35; Birge 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S36-S41), eine schützende Wirkung auf Gehirnfunktionen, wie Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit (McEwen et al. 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S8-S15; Sherwin 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S21-S26), sowie gegen hormondefizienzbedingte Stimmungsschwankungen (Halbreich 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S16-S20).

Weiterhin hat sich Estrogensersatztherapie als effektiv hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz von Kolonrektalkarzinom erwiesen (Calle EF et al., 1995, J Natl Cancer Inst 87: 517-523).

In der herkömmlichen Estrogen- oder Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy = HRT) werden natürliche Estrogene, wie Estradiol und konjugierte Estrogene aus Pferdeurin entweder allein oder in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt. Anstelle der natürlichen Estrogene können auch durch Veresterung erhaltene Derivate, wie z.B. das 17 β -Estradiol-valerat, eingesetzt werden.

Wegen der stimulierenden Wirkung der verwendeten Estrogene auf das Endometrium, die zu einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos führt (Harlap S 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1986-1992), werden in der Hormonersatztherapie vorzugsweise Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate eingesetzt. Die gestagene Komponente in der Estrogen/Gestagen-Kombination vermeidet eine Hypertrophie des Endometriums, allerdings ist mit der gestagenhaltigen Kombination auch das Auftreten ungewünschter Zwischenblutungen verknüpft.

Eine neuere Alternative zu den Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparaten stellen selektive Estrogene dar. Bisher werden unter selektiven Estrogenen solche Verbindungen verstanden, die estrogenartig auf Gehirn, Knochen und Gefäßsystem, aufgrund ihrer antiuterotrophen (d.h. antiestrogenen) Partialwirkung aber nicht proliferativ auf das Endometrium wirken.

Eine Klasse von Substanzen, die das gewünschte Profil eines selektiven Estrogens teilweise erfüllen, sind die sogenannten „Selective Estrogen Receptor Modulators“ (SERM) (R.F. Kauffman, H.U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531-539). Es handelt sich hierbei um Partialagonisten des Estrogenrezeptorsubtyps „ER α “. Dieser Typ von Substanzen ist allerdings ineffektiv hinsichtlich der Therapie akuter postmenopausaler Beschwerden, wie z.B. Hitzewallungen. Als Beispiel für ein SERM sei das kürzlich für die Indikation Osteoporose eingeführte Raloxifen genannt.

Estrogenrezeptor beta (ER β)

Kürzlich wurde der Estrogenrezeptor- β (ER β) als zweiter Subtyp des Estrogenrezeptors entdeckt (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93:5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). Das Expressionsmuster von ER β unterscheidet sich von dem des ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). So überwiegt ER β gegenüber ER α in der Rattenprostata, während in Rattenuterus ER α gegenüber ER β überwiegt. Im Gehirn wurden Areale identifiziert, in denen jeweils nur einer der beiden ER-Subtypen exprimiert wird (Shugrue et al. (1996), Steroids 61: 678-681; Li et al. (1997), Neuroendocrinology 66:63-67). ER β wird u.a. in Arealen exprimiert, denen Bedeutung für kognitive Prozesse und ‚Stimmung‘ zugewiesen wird (Shugrue et al. 1997, J Comparative Neurology 388:507-525).

Molekulare Targets für ER β in diesen Gehirnarealen könnten der 5HT $2a$ -Rezeptor und der Serotonintransporter sein (G. Fink & B.E.H. Sumner 1996 Nature 383:306; B. E.H. Sumner et al. 1999 Molecular Brain Research, in press). Der Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin) ist an der Regulation einer Vielzahl von Prozessen beteiligt, die in der Menopause beeinträchtigt sein können. Insbesondere die Effekte der Menopause auf Stimmung und Kognition werden mit dem serotonergen System in Verbindung gebracht. Estrogensersatztherapie hat sich als effektiv hinsichtlich Behandlung dieser Estrogendefizienzbedingten Beschwerden erwiesen, möglicherweise durch Modulation von Serotoninrezeptor- und -Transporterexpression.

Weitere Organsysteme mit vergleichsweise hoher ER β -Expression umfassen den Knochen (Onoe Y et al., 1997, Endocrinology 138:4509-4512), das Gefäßsystem (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), den Urogenitaltrakt (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), den Gastrointestinaltrakt (Campbell-Thopson 1997, BBRC 240: 478-483), sowie die Testis (Mosselmann S et al. 1996 Febs Lett 392 49-53) einschließlich der Spermatiden (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). Die Gewebeverteilung legt nahe, daß Estrogene über ER β Organfunktionen regulieren. Daß ER β in dieser Hinsicht funktionell ist, ergibt sich auch durch Untersuchungen an ER α - (ERKO) bzw. ER β -(β ERKO)-Knockout-Mäusen:Ovariectomie bewirkt Knochenmasseverlust in ERKO-Mäusen, der durch Estrogensubstitution aufgehoben werden kann (Kimbrow et al. 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Ebenso hemmt Estradiol in

Blutgefäßen weiblicher ERKO-Mäuse die Gefäßmedia- und Glattmuskelzellproliferation (Iafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Diese protektiven Wirkungen von Estradiol erfolgen in der ERKO-Maus vermutlich über ER β .

Beobachtungen an β ERKO-Mäusen liefern einen Hinweis auf eine Funktion von ER β in Prostata und Blase: bei älteren männlichen Mäusen treten Symptome von Prostata- und Blasenhyperplasie auf (Krege JH et al. 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682). Außerdem weisen weibliche (Lubahn DB et al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90:11162-11166) und männliche ERKO-Mäuse (Hess RA et al. 1997, Nature 390: 509-512) sowie weibliche β ERKO-Mäuse (Krege JH, 1998) Fertilitätsstörungen auf. Hierdurch wird die wichtige Funktion von Estrogenen hinsichtlich Aufrechterhaltung von Testis- und Ovarfunktion sowie Fertilität belegt.

Westerlind et al., 1998, beschreiben eine differentielle Wirkung von 16 α -Hydroxyestron auf den Knochen einerseits und Reproduktionsorgane der weiblichen Ratte andererseits (Westerlind et al. 1998, J Bone and Mineral Res 13: 1023-1031).

Eigene Untersuchungen ergaben, daß 16 α -Hydroxyestron 3-fach besser an den humanen Estrogenrezeptor β (ER β), als an den humanen Estrogenrezeptor α (ER α) bindet. Der RBA-Wert der Substanz am Rattenprostataestrogenrezeptor ist 5-fach besser als der RBA-Wert der Substanz am Rattenuterusestrogenrezeptor. Die von Westerlind beschriebene Dissoziation der Substanz ist nach eigenen Erkenntnissen auf ihre Präferenz für ER β im Vergleich zu ER α zurückzuführen.

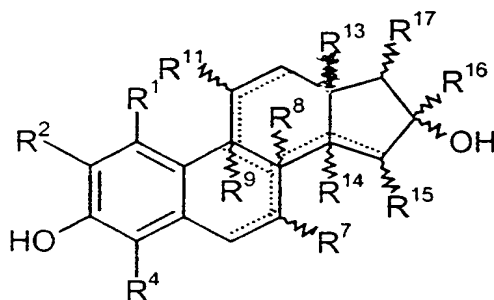
Eine selektive Estrogenwirkung auf bestimmte Zielorgane könnte aufgrund der unterschiedlichen Gewebe- bzw. Organverteilung der beiden Subtypen des ERs durch subtypspezifische Liganden erreicht werden. Substanzen mit Präferenz für ER β verglichen mit ER α im in vitro Rezeptorbindungstest wurden von Kuiper et al. beschrieben (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Eine selektive Wirkung von subtypspezifischen Liganden des Estrogenrezeptors auf estrogensensitive Parameter in vivo wurde bisher nicht gezeigt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, Verbindungen bereitzustellen, die in vitro eine Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die in vivo vorzugsweise eine Dissoziation hinsichtlich Knochen- im Vergleich zur Uteruswirkung aufweisen. Die Verbindungen sollen in vitro eine höhere

Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostate als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo vorzugsweise eine höhere Potenz hinsichtlich Protektion gegen hormondefizient-bedingten Knochenmasseverlust im Vergleich zur uterusstimulierenden Wirkung und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor und -transporter aufweisen.

Im weiteren Sinne soll durch die vorliegende Erfindung eine Struktur-Wirkungsbeziehung zur Verfügung gestellt werden, die den Zugang zu Verbindungen gestattet, die das oben formulierte pharmakologische Profil, bessere estrogene Wirkung am Knochen als am Uterus, besitzen.

Erfindungsgemäß gelöst wird die vorstehende Aufgabe durch die Bereitstellung der 16 α - und 16 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-triene der allgemeinen Formel I



(I)

worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor

ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

- R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- und entweder
- R¹⁴ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom
- und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylen-Gruppe;

R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe estrogendefizienzbedingter Krankheiten und Zustände.

Gemäß einer Variante der Erfindung werden vorzugsweise Verbindungen der allgemeinen Formel I verwendet,

worin die Reste R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R^1 ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^2 ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^4 ein Fluoratom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^7 ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, eine α oder β -ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^8 ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- R^9 ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R^{11} eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxylgruppe, ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige Methylgruppe, eine α -oder β -ständige Methoxygruppe, ein α -oder β -ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom;
- R^{13} eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;

und entweder

- R^{14} ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom oder eine α -oder β -ständige Methylgruppe

und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R¹⁶ eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Propinyl- oder Trifluormethylgruppe;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine Methylgruppe, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine zusätzliche Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11

bedeuten.

Neben der vorstehenden Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I betrifft die Erfindung auch die Verbindungen der allgemeinen Formel I' selbst. Das sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen der Verbindungen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 β -diol, 16 α -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol sowie 16 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Diese zuletzt genannten Verbindungen sind bereits bekannt; eine selektive estrogenische Wirkung und ihre Verwendung im Sinne vorliegender Erfindung ist bisher aber nicht beschrieben.

16 α -Hydroxy-17-Methylen-Estrogene wurden als antientzündlich wirksame und für die Therapie von immunologischen Erkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen, geeignete Verbindungen beschrieben (WO 97/08188).

Eine differenzierte Wirkung von 16 α -Hydroxyestron wurde bereits von Westerling et al. beschrieben, s.o., nicht aber eine differenzierte Wirkung zwischen den Hirnfunktionen und dem Gefäßsystem einerseits und auf den Uterus andererseits.

3,16 α -Dihydroxy-Estratrien wurde bereits von Stack und Gorski als „kurzzeitig wirkendes Estrogen“ beschrieben (Stack, Gorski 1985).

Über eine Verwendung dieser zuletzt genannten Verbindung als selektives Estrogen ist bisher nichts bekannt.

3,16-Dihydroxy-estratriene, die in Position 16 zusätzlich mit einer Ethinylgruppe substituiert sind, wurden im Patent FR 5099 beschrieben. Die 16 β -Ethinyl-verbindung kann als Mittel gegen erhöhte Cholesterinspiegel eingesetzt werden.

In den Verbindungen der allgemeinen Formeln I und I' sowie in den nachstehend beschriebenen Teilstrukturen II und II' kann für ein Halogenatom immer ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome stehen; ein Fluoratom ist jeweils bevorzugt.

Die Alkoxygruppen in den Verbindungen der allgemeinen Formeln I und I' sowie in den nachstehend beschriebenen Teilstrukturen II und II' können jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Alkylthiogruppen seien beispielsweise die Methylthio-, Ethylthio- und Trifluormethylthiogruppe genannt.

Beim einem Arylrest handelt es sich im Sinne der vorliegenden Erfindung um einen Phenyl-, 1- oder 2-Naphthylrest; der Phenylrest ist bevorzugt.

Wenn nicht ausdrücklich erwähnt, schließt Aryl immer auch einen Heteroarylrest mit ein. Beispiele für einen Heteroarylrest sind der 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, der 2- oder 3-Furyl-, der 2- oder 3-Thienyl-, der 2- oder 3-Pyrrolyl-, der 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, der Pyrazinyl-, der 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder 3- oder 4-Pyridazinylrest.

Als Substituenten für einen Aryl- oder Heteroarylrest seien zum Beispiel ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C₁₋₈-alkyl)- oder Di(C₁₋₈-alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, erwähnt.

Als Vertreter für gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl zu nennen; Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl sind bevorzugt.

Die Alkylgruppen können teilweise oder vollständig fluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen oder C₁-C₄-Alkoxygruppen.

Als perfluorierte Alkylgruppen seien beispielsweise Trifluormethyl, Pentafluorethyl und Nonafluorbutyl genannt. Vertreter der teilweise fluorierten Alkylgruppen sind zum Beispiel 2,2,2-Trifluorethyl, 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl, 9,9,9,8,8,7,7,6,6-Nonafluorhexyl etc..

Für die halogensubstituierte 14,15-Methylengruppe kann Monochlormethylen, Monofluormethylen oder Difluormethylen stehen.

Weitere Varianten der Erfindung sehen eine oder mehrere konjugierte Doppelbindungen in den Ringen B, C und D des Estratrien-Gerüsts vor:

Eine Doppelbindung zwischen den C-Atomen 6 und 7 oder zwischen den C-Atomen 7 und 8 oder zwischen den C-Atomen 8 und 9 oder zwischen den C-Atomen 9 und 11 oder zwischen den C-Atomen 8 und 14 oder zwischen den C-Atomen 14 und 15 oder Doppelbindungen zwischen den C-Atomen 6 und 7 sowie den C-Atomen 8 und 9 oder zwischen den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 11 und 12 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9, den C-Atomen 11 und 12 sowie den C-Atomen 14 und 15.

Eine oder beide Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3 und 16 können mit einer aliphatischen, gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₁₄-Mono- oder Polycarbonsäure oder einer aromatischen Carbonsäure oder mit einer α - oder β -Aminosäure verestert sein.

Als derartige Carbonsäuren zur Veresterung kommen beispielsweise in Betracht:

Monocarbonsäuren: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Pivalinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Acrylsäure, Propiolsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Isocrotonsäure, Ölsäure, Elaidinsäure.

Dicarbonsäuren: Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Muconsäure, Citraconsäure, Mesaconsäure.

Aromatische Carbonsäuren: Benzoessäure, Phthalsäure, Isophthalsäure, Terephthalsäure, Naphthoesäure, o-, m- und p-Toluylsäure, Hydratropasäure, Atropasäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure.

Als Aminosäuren kommen die dem Fachmann hinlänglich bekannten Vertreter dieser Substanzklasse in Frage, beispielsweise Alanin, β -Alanin, Arginin, Cystein, Cystin, Glycin, Histidin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Prolin etc..

Die 16-Oxyfunktion in den erfindungsgemäßen Verbindungen und in den nachstehend beschriebenen Strukturteilen kann sowohl in der α - als auch in der β -Position stehen.

Eine Variante der Erfindung sieht vor, daß in den Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie in den Strukturteilen der Formel II'

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung bedeutet in den Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie in den Strukturteilen der Formel II'

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige

Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom.

Eine weitere Ausgestaltung für die Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie die Strukturteile der Formel II' sieht vor, daß

R^{15} ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16}$ und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

In einer anderen Variante der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II' bedeuten

R^7 ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

In einer anderen Variante der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II' stehen für

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie für

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und für

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II' stehen für

- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie für
- R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und für

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

Es besteht auch die Ausgestaltungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II', worin

- R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituiertes Aryl- oder Heteroarylrest,
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

In den vorstehend angeführten Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie der Teilstrukturen der allgemeinen Formel II' stehen vorzugsweise für

R⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, eine α oder β -ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxylgruppe, ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige Methylgruppe, eine α -oder β -ständige Methoxygruppe, ein α -oder β -ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind die nachstehenden Verbindungen

14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

14 β ,15 β -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

14 β , 15 β -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol.
14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β ,15 β -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β ,15 β -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,

18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Trifluormethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Pentafluorethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -
diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -
diol.
14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,

18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Vinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Vinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

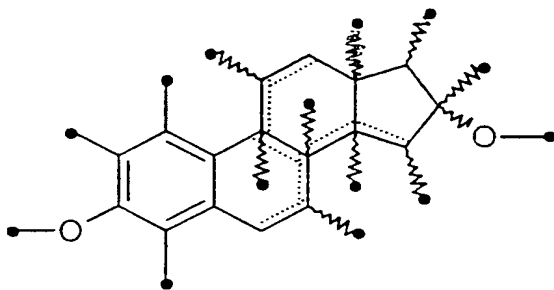
9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α ,11 β -Dimethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α ,11 β -Dimethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α ,11 β -Dimethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α ,11 β -Dimethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
16 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
16 α -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-16 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-16 α -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-16 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-16 α -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-16 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-16 α -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-16 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-16 α -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

und von diesen wiederum insbesondere die Verbindungen

7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

7 β -Ethyl-estra-1.3.5(10)-trien-3.16 β -diol

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung des Strukturteils der Formel II

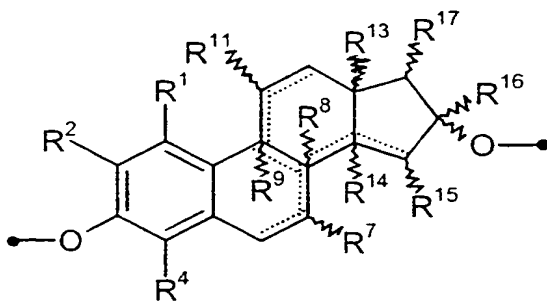


(II)

als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

Die möglichen Substituenten an den Kohlenstoffatomen 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15 und 17 können jeweils in der α - oder β -Position stehen. Die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D stehen für eine oder mehrere mögliche Doppelbindungen zwischen den entsprechenden Kohlenstoffatomen.

Vorzugsweise betrifft die vorliegende Erfindung solche Strukturteile der allgemeinen Formel II'



(II')

worin die Reste R^{1'} bis R^{17'} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder

ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R^{13'} eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R^{14'} eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

R^{15'} ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R^{14'} und R^{15'} gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R^{16'} eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R^{17'} ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten.

In der vorliegenden Patentanmeldung werden neuartige Strukturen für selektive Estrogene beschrieben, die in vitro Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die vorzugsweise in vivo eine Dissoziation hinsichtlich Knochen- im Vergleich zu Uteruswirkung aufweisen: über einen breiten Dosisbereich wirken die Substanzen knochenprotektiv ohne den Uterus zu stimulieren. Im gleichen Dosisbereich ist ihre Leberwirkung gering. Die Substanzen üben außerdem estrogenartige Wirkung auf das Gefäßsystem und Gehirnfunktionen aus.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die nachstehenden Indikationen.

Die Verbindungen können, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, für die folgenden Indikationen eingesetzt werden.

Die im vorliegenden Patent beschriebenen neuartigen selektiven Estrogene können als Einzelkomponente in pharmazeutischen Zubereitungen oder in Kombination insbesondere mit Antiestrogenen oder Gestagenen eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist die Kombination der selektiven Estrogene mit ER α -selektiven Antiestrogenen, oder mit Antiestrogenen, die peripherselektiv wirksam sind, d.h. die die Bluthirnschranke nicht passieren.

Die Substanzen und die sie enthaltenden Pharmaka sind besonders geeignet für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden insbesondere Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie, hormondefizienzbedingte Gemütskrankungen. Ebenso sind die Substanzen für die Hormonsubstitution und die Therapie von hormondefizienz bedingten Beschwerden bei

chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion geeignet. Hierzu gehört auch die Vorbeugung gegen den Knochenmasseverlust bei postmenopausalen Frauen, bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten behandelt wurden.

Die Verbindungen sind auch zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d.h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatz-Therapie (HRT), und zwar sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung, weiterhin zur Behandlung der mit einer Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden sowie zur Behandlung der Akne geeignet.

Die Substanzen sind außerdem zur Prophylaxe gegen hormondefizienzbedingten Knochenmasseverlust und Osteoporose, zur Vorbeugung gegen Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose, zur Hemmung der Proliferation der arteriellen Glattmuskelzellen, zur Behandlung des primären pulmonaren Bluthochdrucks und zur Vorbeugung gegen hormondefizienzbedingte neurodegenerative Erkrankungen, wie Alzheimersche Krankheit, sowie hormondefizienzbedingte Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit, einsetzbar.

Weiterhin sind die Substanzen zur Behandlung von entzündlichen und Erkrankungen des Immunsystems, insbesondere Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis, einsetzbar.

Außerdem können die Verbindungen zur Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen und prostatischer Erkrankungen Verwendung finden..

Die Verbindungen können auch in Kombination mit dem natürlichen Vitamin D3 oder mit Calcitriol-Analoga für den Knochenaufbau oder als unterstützende Therapie zu Therapien, welche einen Knochenmassenverlust verursachen (beispielsweise eine Therapie mit Glucocorticoiden, Chemotherapie) eingesetzt werden.

Schließlich können die Verbindungen der allgemeinen Formel I in Verbindung mit Progesteronrezeptor-Antagonisten verwendet werden, und zwar insbesondere zur Verwendung in der Hormonersatz-Therapie und zur Behandlung gynäkologischer Störungen.

Ein therapeutisches Produkt, enthaltend ein Estrogen und ein reines Antiestrogen für gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Anwendung für die selektive Estrogentherapie perimenopausaler oder postmenopausaler Zustände ist bereits in der EP-A 0 346 014 beschrieben.

Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 µg/kg - 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,04 µg/kg - 1 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.

Beim Menschen entspricht dies einer Dosis von 0,8 µg bis 800 mg, vorzugsweise 3,2 µg bis 80 mg, täglich.

Eine Dosiseinheit enthält erfindungsgemäß 1,6 µg bis 200 mg einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Säureadditionssalze sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Säureadditionssalze, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche infrage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1971.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw. infrage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsaamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Für die Herstellung von mit aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I beladenen Intravaginal- (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z.B. Pessare, Spiralen, IUSs, Mirena[®]) für die lokale Verabreichung eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylenvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinclathrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten von diesen umgesetzt (PCT/EP95/02656).

Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch mit Liposomen verkapselt werden.

Methoden

Estrogenrezeptorbindungsstudien

Die Bindungsaffinität der neuen selektiven Estrogene wurde in Konkurrenzexperimenten unter Verwendung von ³H-Estradiol als Ligand an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus getestet. Die Präparation des Prostatacytosols und der Estrogenrezeptortest mit dem Prostatacytosol wurde, wie von Testas et al. (1981) beschrieben, durchgeführt (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: 1287-1289).

Die Präparation von Rattenuteruscytosol, sowie der Rezeptortest mit dem ER-haltigen Cytosol wurden prinzipiell durchgeführt wie von Stack und Gorski, 1985, beschrieben (Stack, Gorski 1985, Endocrinology 117, 2024-2032) mit einigen Modifikationen wie bei Fuhrmann et al. (1995) beschrieben (Fuhrmann U. et al. 1995, Contraception 51: 45-52).

Die im vorliegenden Patent beschriebenen Substanzen weisen höhere Bindungsaffinität zu Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als zu Estrogenrezeptor aus Rattenuterus auf. Dabei wird davon ausgegangen, daß ER β gegenüber ER α in der Rattenprostata, in Rattenuterus ER α gegenüber ER β überwiegt. Tabelle 1 zeigt, daß das Verhältnis der Bindung an Prostata- und Uterusrezeptor qualitativ mit dem Quotient der relativen Bindungsaffinität (RBA) an humanen ER β und ER α von Ratte (nach Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870) übereinstimmt (Tabelle 1).

Weiterhin wurde die Prädiktivität des 'Prostata-ER versus Uterus-ER-Testsystems' hinsichtlich gewebe selektiver Wirkung durch in vivo Untersuchungen bestätigt. Substanzen mit Präferenz für Prostata-ER sind in vivo hinsichtlich Knochen- und Uteruswirkung zugunsten der Wirkung am Knochen dissoziiert (Tabelle 2).

Knochenuntersuchungen

3 Monate alte weibliche Ratten werden ovariectomiert und unmittelbar nach der Operation 28 Tage lang 1mal täglich mit der Testverbindung behandelt. Die Applikation erfolgt subcutan in Arachisöl/Ethanol. Die Tiere werden am Tag nach der letzten Applikation getötet und Tibia sowie die Uteri entnommen. Die Uteri werden gewogen, fixiert und für histologische Untersuchungen aufgearbeitet. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgt ex vivo an präparierten Langknochen mittels pQCT (Quantitative Computertomographie). Die

Messungen werden im Abstand von 4 - 6 mm vom Gelenkkopf der proximalen Tibia durchgeführt.

Durch die Ovariectomie vermindert sich die Dichte des trabekulären Knochens im gemessenen Bereich von ca. 400 mg Ca²⁺/cm³ auf ca. 300 mg Ca²⁺/cm³. Durch die Behandlung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß vorliegender Erfindung wird der Abbau der Knochendichte verhindert bzw. gehemmt. Gemessen wurde die Knochendichte an der proximalen Tibia.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse für die erfindungsgemäß zu verwendende Verbindung Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol sowie für die Verbindungen der Beispiele 3, 4, 9, 10 und die Verbindungen 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol und 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

Sie zeigen eine höhere Bindungsaffinität am Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als am Estrogenrezeptor aus Rattenuterus; für die Verbindung Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol ER(RBA) Rattenprostata = 50 und ER(RBA) Rattenuterus = 9. In vivo spiegelt sich dies in den stark unterschiedlichen Mengen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol wider, die eine 50%ige Knochenprotektion [3 μ g/Tier] bzw. eine 50%ige Uterusstimulation [30 μ g/Tier] bewirken, bezogen auf den Knochenmasseverlust, der in ovariectomierten, unbehandelten weiblichen Ratten 28 Tage nach der Ovariectomie im Unterschied zu sham-operierten, intakten Tieren meßbar ist.

Die Gefäßwirkung der erfindungsgemäßen Estrogene wird im Modell der ApoE-Knockout-Maus, wie von R. Elhage et al., 1997, beschrieben, ermittelt (Elhage R. et al. 1997, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 17: 2679-2684).

Zum Nachweis der Wirkung von Estrogenen auf die Gehirnfunktion wird die Oxytozinrezeptor mRNA-Expression als Surrogatparameter verwendet (Hrabovszky E et al. 1998, Endocrinology 1339: 2600-2604). Ovariectomierte Ratten werden über 7 Tage mit der Testsubstanz oder Vehikel behandelt (Applikation: subkutan oder oral, 6-mal täglich). Am Tag 7 nach der ersten Applikation werden die Tiere dekapitiert, das Uterusgewicht wird bestimmt und der Oxytozinrezeptor mRNA Spiegel wird mittels in situ Hybridisierung an

geeigneten Gehirnschnitten untersucht. Es werden die ED₅₀-Werte hinsichtlich Stimulierung von Uteruswachstum und Induktion der Oxytozinrezeptor mRNA bestimmt.

Eine andere Möglichkeit, die dissoziierte Estrogenwirkung der erfindungsgemäßen Substanzen in vivo nachzuweisen, besteht darin, nach Einmalapplikation der Substanzen bei Ratten Effekte auf die Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor- und Serotonintransporter-Protein- und mRNA-Level in ER β -reichen Gehirnarealen zu vermessen. Vergleichend zum Effekt auf Serotoninrezeptor- und Transporterexpression wird der Effekt auf die LH-Sekretion gemessen. Substanzen mit höherer Bindung an den Rattenprosta- verglichen mit dem Rattenuterusestrogenrezeptor sind potenter hinsichtlich Erhöhung der Expression von Serotoninrezeptor- und transporter, im Vergleich zu ihrem positiven Effekt auf die LH-Ausschüttung. Die Dichte von Serotoninrezeptor und -Transporter wird an Gehirnschnitten mittels radioaktiver Liganden, die entsprechende mRNA mittels in situ Hybridisierung bestimmt. Die Methode ist in der Literatur beschrieben: G. Fink & B.E.H. Sumner 1996 Nature 383:306; B. E.H. Sumner et al. 1999 Molecular Brain Research.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, d.h. modifizierten/substituierten Derivaten der Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -diole, finden vor allem zwei generell anwendbare Synthesestrategien Verwendung.

Einerseits lassen sich insbesondere 3,16-geschützte Abkömmlinge der Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -diole, gegebenenfalls aber auch die freien Diole, für Modifikationen an einzelnen Positionen des Gerüsts einsetzen.

Die Synthese von 11-Nitratestern stellt ein typisches Beispiel dar. Ausgangspunkt bildet das bekannte Diacetat von Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (J. Biol. Chem. 1955, 213, 343), das nach einer Methode von Sykes et al. (Tetrahedron Letters 1971, 3393) zunächst in den Positionen C(9), C(11) oxidiert wird. Die reduktive Entfernung der benzyllischen C(9)-Hydroxylgruppe liefert bereits den als Diacetat geschützten 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,11 β ,16 β -triol. Aus einer Inversion der C(16)-Hydroxylgruppe resultiert dann nach Verseifung der epimere 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Das soeben skizzierte Syntheschema ist aber auch in der Umkehr zu durchlaufen, wenn man das

Diacetat des Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diols als Ausgangspunkt wählt. Auf diese Weise ergibt sich der 11-Nitratester in der 16 α -Hydroxyreihe zuerst. Weitere Verbindungen, die aus Zwischenprodukten resultieren, wie z.B. die 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,9,11 β -16 ξ -tetraol werden nach Abspaltung der Schutzgruppen an C(3), C(16) ebenfalls gewonnen.

Andererseits bieten entsprechend modifizierte Estronanaloga, die in großer Zahl auf bekannten Wegen (charakteristische aber nicht einschränkende Syntheseverfahren, die zur Schaffung repräsentativer Substitutionsmuster am Estrongerüst, auch in Kombination zu mehreren Substituenten, nützlich sind, finden sich etwa in: C(1) J. Chem. Soc. (C)1968, 2915; C(7) Steroids 54, 1989, 71; C(8 α) Tetrahedron Letters 1991, 743; C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; Tetrahedron 1969, 25, 4011; J. Org. Chem. 1970, 35, 468; C(11) J. Steroid Biochem. 31, 1988, 549; Tetrahedron 33, 1977, 609 und J. Org. Chem. 60, 1995, 5316; C(9) DE-OS 2035879; J. Chem. Soc. Perk. 1 1973, 2095; C(15) J. Chem. Soc. Perk.1 1996, 1269.); C(13 α) Mendeleev Commun. 1994, 187; C(14 β) Z. Chem. 23, 1983, 410 erhalten werden können, durch Transposition der Sauerstofffunktionalität (Z. Chem. 1970, 221) von C(17) nach C(16) einen flexiblen Zugang zu den erfindungsgemäßen Verbindungen. Aber auch neuartige Derivate des Estrons sind hierzu geeignet.

Bei der Einführung eines Substituenten in der Position 7 des Steroidgerüsts entstehen meist Gemische der 7 α - und 7 β -Stellungsisomeren. Diese lassen sich nach dem Fachmann geläufigen Methoden, beispielsweise chromatographisch, in die einzelnen Isomere auftrennen.

Für den Fall des C(3)-Methylethers von 8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-17-on (Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 561) wird eine ausführliche exemplarische Beschreibung angegeben. Nach Überführung des Ketons in ein Sulfonylhydrazon, im einfachsten Falle durch Umsetzung mit Phenylsulfonylhydrazid, erfolgt in einer Abbaureaktion die Bildung des C(16)-C(17) Olefins (Z. Chem. 1970, 10, 221-2; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973-81), an das in regio/stereokontrollierter Weise Hypobromid angelagert wird. Reduktive Dehalogenierung und Entfernung der Schutzgruppe an C(3) ergeben den 16 β -Alkohol, der nach bekannten Methoden in das 16 α -Epimer überführt werden kann.

Eine weitere Variante für die Einführung der Hydroxylgruppe an C-Atom 16 besteht in der Hydroborierung der 16(17)-Doppelbindung mit sterisch anspruchsvollen Boranen. Von dieser Reaktion ist bekannt, daß sie zu 16-oxygenierten Produkten führt (Indian J. Chem. 1971, 9,

287-8). Dementsprechend ergibt die Umsetzung von 3-Methoxyestra-1,3,5(10),16-tetraen und 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan nach der Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid 16 α -Hydroxyestratriene. In untergeordnetem Maße werden bei dieser Reaktion die epimeren 16 β -Hydroxysteroiden gebildet. Nach der Spaltung der 3-Methoxygruppe werden Estra-1,3,5(10)-3,16 α -diole erhalten. Durch Inversion der Konfiguration an C-Atom 16, z. B. durch Mitsunobu-Reaktion (Synthesis 1980, 1), werden wiederum die 16 β -Hydroxyestratriene erhalten.

Die breite Anwendbarkeit der soeben skizzierten Synthesewege wird an weiteren Beispielen, so etwa für 3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on (Helv. Chim. Acta 1967, 281) oder 1,3-Dimethoxy-1,3,5(10)-trien-17-on (J. Org. Chem. 1967, 32, 4078) demonstriert.

Die Herstellung der zentralen C(16)-C(17) olefinischen Zwischenstufen ist nicht auf die Arylsulfonylhydrazon-Methode beschränkt. Für den Fall, daß Substituenten am Steroidgerüst mit den basischen Reaktionsbedingungen der Olefinierung nicht verträglich sind, kommen andere Verfahren, insbesondere die Überführung der C(17) Ketone in Vinyljodide (Tetrahedron 1988, 147) oder Enoltriflate (Tetrahedron Letters 1984, 4821) und deren nachfolgende Reduktion als Alternative infrage.

Wählt man einen Syntheseweg über C(16)-Keto-Derivate, die anschließend in die C(16)b- bzw. durch Inversion in die C(16)a-Alkohole überführt werden, so stehen auch die Möglichkeiten zur C(17)- \rightarrow C(16)-Ketotransposition zur Auswahl. Für ein konkretes Beispiel sei auf J. Chem. Soc. Perk. 1, 1976, 1350 verwiesen.

Die Einführung von Fluoratomen an den Kohlenstoffatomen 15 und 17 der erfindungsgemäßen 16-Hydroxyestratriene ist durch Hydroborierung von 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen bzw. 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen mit sterisch anspruchsvollen Boranen und Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid möglich. Die Synthese von 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen kann beispielsweise aus 15-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-onen erfolgen. Zunächst muß die sekundäre Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 15 durch ein Fluoratom substituiert werden. Dazu wird beispielsweise das nach US-PS 3375174 zugängliche 15 α -Hydroxyestron mit bekannten Verfahren in 15 β -Fluorestron überführt, indem man mit Diethylaminoschwefeltrifluorid umsetzt oder das entsprechende 15 α -Mesylat mit Tetra-n-butylammoniumfluorid zur Reaktion bringt (J. Chem. Res.(M) 1979, 4728-55).

Die so zugänglichen 15 β -Fluorestra-1,3,5(10)-trien-17-one werden in Tosylhydrazone überführt. Die Bamford-Stevens-Reaktion der 15-fluorierten Tosylhydrazone ergibt die zur Einführung der 16-Hydroxylgruppe benötigten 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraene.

Die zur Synthese von 17-fluorierten 16-Hydroxyestratrienen notwendigen 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraene sind nach etablierten Verfahren zugänglich. Entsprechende Ketone lassen sich durch Reaktion mit Schwefeltetrafluorid (J. Org. Chem. 1971, 36, 818-20) oder Dialkylaminoschwefeltrifluoriden, wie Diethylaminoschwefeltrifluorid (US-PS 3976691), in geminale Difluoride überführen. Aus diesen geminalen Difluoriden kann durch Erhitzen mit Aluminiumoxid in einem inerten Lösungsmittel gemäß US-PS 3413321 Fluorwasserstoff eliminiert werden, wobei Fluorolefine erhalten werden. Derartige Fluorolefine sind außerdem direkt aus Ketonen erhältlich, wenn diese mit Diethylaminoschwefeltrifluorid in polaren Lösungsmitteln unter Zusatz von starken Säuren, z. B. rauchende Schwefelsäure, zur Reaktion gebracht werden (US-PS 4212815). Das in der US-PS 3413321 beschriebene 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol kann nach der Umsetzung mit einem sterisch anspruchsvollen Boran und nachfolgender Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid in ein 17 β -Fluorestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -ol überführt werden.

Als weitere Modifikation kann die Einführung von Doppelbindungen nützlich sein. Neben ihrer pharmakologischen Bedeutung als selektive Estrogene im Sinne vorliegender Erfindung stellen diese ungesättigten Derivate wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese neuartiger 16-Hydroxyestra-1,3,5(10)-triene dar. Nachfolgend ist die Vorgehensweise zur Einführung einer 9(11)-Doppelbindung erläutert: A-Ring-aromatische Steroide werden durch Dimethyldioxiran in die 9 α -Hydroxysteroiden überführt; deren Dehydratisierung führt zu Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenen (Tetrahedron 1994, 50, 10709-20). Durch Einwirkung von *in-situ*-erzeugtem Dimethyldioxiran auf 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat kann die entsprechende 9 α -Hydroxyverbindung hergestellt werden. Die Dehydratisierung dieses tertiären Alkohols führt zu 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetat. Nach der Verseifung erhält man 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden wie in den Beispielen beschrieben hergestellt. Durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung homologer Reagenzien zu den in den Beispielen beschriebenen Reagenzien lassen sich weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

Veretherung und/oder Veresterung freier Hydroxygruppen erfolgt nach dem Fachmann gängigen Methoden.

Beispiel 1**8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol****3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazon**

Eine Suspension von 5,68 g (20 mmol) 3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 4,30 g (25 mmol) Benzolsulfonsäurehydrazid in 70 ml Ethanol versetzt man mit 3 Tropfen konzentrierter Salzsäure und läßt anschließend bei 80-90 °C Badtemperatur drei Stunden unter kräftigem Rühren reagieren. Nach Abkühlen der Reaktionslösung saugt man das ausgefallene Produkt ab, wäscht mit wenig kaltem Ethanol nach und trocknet das Hydrazon im Vakuum. Man erhält 8,10 g (92 %) Produkt, das bei 183-185 °C schmilzt.

3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen

Eine Suspension von 8,10 g (18,5 mmol) des oben beschriebenen Hydrazons in 140 ml trockenem Ether kühlt man im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß (Argonatmosphäre) auf 0 °C ab und versetzt tropfenweise mit 36 ml Methyllithium (57 mmol) in Ether. Nach erfolgter Zugabe entfernt man das Kältebad und rührt noch 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0 °C und versetzt unter kräftigem Rühren vorsichtig mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (30 ml). Diese Mischung wird mit Essigester versetzt, die organische Phase mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/Essigester, 95:5). Man erhält 3,60 g (72 %) Produkt.

17 α -Brom-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Man bringt 3,40 g (12,67 mmol) des Olefins in 75 ml Dimethylsulfoxid in Lösung, versetzt anschließend mit 5 ml Wasser und gibt unter kräftigem Rühren 2,80 g N-Bromsuccinimid (15,75 mmol) in einer Portion zu. Zur Aufarbeitung nach 4,5 Stunden Reaktion bei Raumtemperatur gießt man die Reaktionslösung auf Wasser, extrahiert mit Essigester (300 ml), wäscht

die organische Phase zunächst mit Wasser, dann mit Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Toluol/Aceton, 9:1), Ausbeute 3,50 g (75%) als Öl.

3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Eine Lösung von 3,50 g (9,60 mmol) 17 α -Brom-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol, 3,50 g (12,03 mmol) Tributylzinnhydrid und 50 mg Azobisisobutyronitril in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran erhitzt man unter Rühren in einer Argonatmosphäre 2 Stunden lang am Rückfluß. Zur Aufarbeitung läßt man abkühlen, engt am Rotavapor im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Essigester (300 ml) auf. Nach Waschen der organischen Phase mit wässriger Salzsäure, Wasser und Sole wird über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Essigester, 9:1), Ausbeute 2,70 g (98 %).

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (1)

Eine Lösung von 1,10 g (3,80 mmol) des Methylethers in 35 ml Diisobutylaluminium/Toluol (1,2 molare Lösung) wird unter einer Argonatmosphäre bei Ausschluß von Feuchtigkeit 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch im Eisbad ab und versetzt unter Rühren vorsichtig mit Essigester/Wasser. Den entstehenden Niederschlag trennt man durch Filtration ab, wäscht gründlich mit Essigester nach und konzentriert die organische Phase im Vakuum. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 679 mg (65 %), Schmelzpunkt 181-182 °C, Drehwert $[\alpha]_D +13,6^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 2

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Zu einer Mischung aus 1,50 g (5,24 mmol) 3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol, 2,06 g (7,85 mmol) Triphenylphosphin und 0,3 ml Ameisensäure in 10 ml Toluol tropft man unter Rühren 1,22 ml (7,85 mmol) Azodicarbonsäurediethylester gelöst in 2 ml Toluol langsam zu. Anschließend läßt man zwei Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Zur Aufarbeitung nimmt man in Essigester (300 ml) auf, wäscht die organische Phase mit Wasser/Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/ Aceton, Gradient bis 4:1). Man erhält 1,40 g 16 α -Formiat, das zur Verseifung in 50 ml 3 %iger methanolischer Kalilauge gelöst wird. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur versetzt man mit wässriger Salzsäure, nimmt in Essigester (300 ml) auf, wäscht die organische Phase mit Wasser/Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/ Essigester, Gradient bis 7:3), Ausbeute 940 mg (63 %).

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (2)

Eine Lösung von 740 mg (2,58 mmol) Methylether in 25 ml Diisobutylaluminium/Toluol (1,2 molare Lösung) wird in einer Argonatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden am Rückfluß erhitzt (130 °C Badtemperatur). Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch im Eisbad ab und versetzt vorsichtig mit Essigester/Wasser. Den Niederschlag trennt man durch Filtration ab, wäscht gründlich mit Essigester nach und konzentriert die organische Phase im Vakuum. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 323 mg (46 %), Schmelzpunkt 239-240 °C, Drehwert $[\alpha]_D +19,8^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 3

7 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazon

Aus 4,70 g (15,75 mmol) 3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on ergaben sich 4,70 g (66 %) des entsprechenden Phenylsulfonylhydrazons, das beim Abkühlen der Reaktionsmischung auskristallisierte, Schmelzpunkt 167-170 °C.

3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10),16-tetraen

Aus der Olefinierung von 4,40 g (9,72 mmol) Phenylsulfonylhydrazon resultierten 2,35 g (85 %) Olefin, das aus Ethanol in weißen Schuppen nach Chromatografie an Kieselgel (Hexan/Essigester, 9:1) kristallisierte, Schmelzpunkt 114-116 °C.

17 α -Brom-3-methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Die Bromhydrinbildung mit 2,00 g (7,08 mmol) Olefin erbrachte 2,14 g (80 %) Addukt, Schmelzpunkt 145-146 °C (Ether/Pentan), unter Zersetzung.

3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Aus 1,94 g (5,12 mmol) Bromid wurden durch reduktive Dehalogenierung 1,40 g (91 %) Produkt, amorph, gewonnen.

7 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (3)

Die Spaltung von 1,40 g (4,66 mmol) Methylether lieferte 1,25 g (92 %) des Diols, dessen Schmelzpunkt bei 209-210 °C (Aceton/Hexan) lag, $[\alpha]_D +73,8^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

Beispiel 4**7 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (4)**

Aus 0,74 g (2,58 mmol) 3,16 β -Diol konnten durch Epimerisierung/Verseifung an C(16) 0,434 g (59 %) des 16 α -Derivates erhalten werden, Schmelzpunkt 217-219 °C (Aceton/Hexan), $[\alpha]_D +84,4^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 5**1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol****1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazon**

3,14 g (10 mmol) 1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on ergaben nach der allgemeinen Vorschrift zur Hydrazonbildung 4,0 g (85 %) des 17-Benzolsulfonsäurehydrazons, das aus der ethanolischen Reaktionslösung auskristallisierte, Schmelzpunkt 200-202 °C.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10),16-tetraen

Die Olefinierung von 4,0 g (8,54 mmol) Hydrazon resultierte in 1,96 g (76 %) Tetraen, das nach Chromatografie aus Ethanol umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 109-111 °C.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Aus 1,50 g (5,03 mmol) des Olefins wurden durch Bromhydrin-Bildung und Dehalogenierung 0,872 g (55 %) des 16 β -Alkohols gewonnen.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Die Inversion von 0,50 g (1,58 mmol) 16 β -Alkohol lieferte 0,46 g (92 %) des 16 α -Epimeren.

1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (5)

0,25 g (0,79 mmol) 1,3-Dimethoxy-Derivat wurden zu 0,18 g (75 %) Methoxydiol monodemethyliert. Schmelzpunkt nach Verreiben in Toluol 90-93 °C.

Beispiel 6**1-Methoxvestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (6)**

Die Demethylierung von 0,35 g (1,11 mmol) Dimethoxy-Derivat in der 16 α -Reihe erbrachte 0,218 g (65 %) Monomethylether, Schmelzpunkt 240-242 °C (Aceton/Chloroform).

Beispiel 7**3,11 β ,16 β -Trihydrovestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester****3,16 β -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien**

Man legt 8,00 g (29,4 mmol) Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol bei Raumtemperatur in 50 ml Pyridin vor, versetzt unter Rühren mit 10 ml Essigsäureanhydrid und läßt anschließend über Nacht reagieren. Zur Aufarbeitung trägt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser (3 l) ein, wobei das Reaktionsprodukt als Niederschlag ausfällt. Dieser wird auf einer Fritte gesammelt, gründlich mit dest. Wasser gewaschen, getrocknet und schließlich in Dichlor-methan (500 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird mit verdünnter Bicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der organische Rückstand wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 8,40 g (80 %).

3,16 β -Diacetyloxy-9,11 β -dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester

Eine Suspension von 7,85 g (22,0 mmol) 3,16 β -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien in 200 ml wässriger Essigsäure (90 %ig) wird unter Rühren innerhalb von zehn Minuten portionsweise mit 60,31 g (110 mmol) Cerammonnitrat versetzt. Das steroidale Edukt geht im Verlauf der Reaktion in Lösung. Nach fünf Stunden gießt man die Reaktionslösung auf Eiswasser (6 l) und saugt den gelbrot-gefärbten Niederschlag ab, der anschließend an der Luft getrocknet wird. Das Rohprodukt wird dann in Essigester (600 ml) aufgenommen, die organische Phase mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das rotbraun-gefärbte Roh-

produkt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Essigester, 9:1), Ausbeute 5,10 g (53 %). Schmelzpunkt 173-175 °C (Aceton/Hexan).

3,16 β -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol-11-nitratester

Zu einer auf -15 °C gekühlten Lösung von 2,42 g (5,58 mmol) 3,16 β -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien-9,11 β -diol-11-nitratester und 2,90 ml (18,31 mmol) Triethylsilan in 60 ml trockenem Dichlormethan tropft man unter Rühren 5,0 ml Bortrifluorid-Etherat. Man läßt zunächst eine Stunde bei -15 °C, dann noch eine weitere Stunde bei 0 °C reagieren bevor man die Reaktionsmischung in bicarbonathaltiges Eiswasser einrührt. Das Produktgemisch wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/-Essigester Gradient bis 7:3). Ausbeute 1,58 g (68 %), Schmelzpunkt 188-190 °C (Aceton/-Hexan).

3,11 β ,16 β -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester (7)

1,31 g (3,14 mmol) des oben beschriebenen Diacetates werden in 60 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 20 ml methanolischer Kalilauge (3 %ig) versetzt und in einer Schutzgasatmosphäre (Argon) vier Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 500 μ l Essigsäure, verdünnt mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird aus Dichlormethan umkristallisiert, Ausbeute 874 mg (83 %). Schmelzpunkt 170-171 °C, unter Zersetzung. $[\alpha]_D^{+68,9^\circ}$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 8

3,11 β ,16 α -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester (8)

Zu einer Lösung von 820 mg (2,46 mmol) 3,16 β -Diol in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man 2,26 g (8,62 mmol) Triphenylphosphin und 325 μ l Ameisensäure. Anschließend tropft man in diese Lösung unter Rühren langsam 1,34 ml (8,62 mmol) Azodicarbonsäurediethylester bei Raumtemperatur zu. Nach vollendeter Zugabe rührt man noch 30 Minuten

bei Raumtemperatur bevor man die Reaktionslösung auf Wasser gießt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird in 20 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 10 ml methanolischer Kalilauge (3 %ig) versetzt und unter Ausschluß von Luftsauerstoff 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung säuert man mit verdünnter Salzsäure an, extrahiert mit Dichlormethan (200 ml), wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Aceton, Gradient bis 4:1), Ausbeute 704 mg (85 %) als Schaum. $[\alpha]_D +71,4^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

Beispiel 9

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

7,41 g 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen werden unter Schutzgas in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 6,4 g 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend versetzt man mit 75 ml Wasser. Nach beendeter Gasentwicklung werden 45 ml 3 M Natriumhydroxidlösung zugesetzt. In das Reaktionsgemisch werden dann unter Kühlung 45 ml Wasserstoffperoxidlösung (30%) langsam eingetropft. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit Ethylacetat. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3+1) ergibt 6,03 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man farblose Kristalle; Fp. 109 ... 111 °C; $[\alpha]_D = +71^\circ$ (Chloroform, c = 1,02).

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (9)

2 g 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol werden unter Schutzgas in 40 ml Toluol suspendiert. Zu dieser Suspension tropft man 26 ml einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (30 Vol.-%) in Toluol und erhitzt bis zur vollständigen Umsetzung am Rückfluß (ca. 10 h). Zum abgekühlten Ansatz werden 10,6 ml Ethanol und

unter Kühlung vorsichtig 32 ml halbkonzentrierte Salzsäure gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat erhält man 1,85 g rohes 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Die Umkristallisation aus Ethylacetat liefert 1,34 g farblose Kristalle; Fp. 194 ... 198 °C; $[\alpha]_D = +69^\circ$ (Dioxan, c = 0,99).

Beispiel 10

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (10)

0,5 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in 25 ml Toluol unter Zusatz von 3,66 g Triphenylphosphin und 3,42 g 4-Nitrobenzoesäure gelöst. Dazu werden langsam 6,4 ml Diethylazodicarboxylatlösung (40 % in Toluol) getropft. Nach 48-stündiger Reaktion bei Raumtemperatur verdünnt man mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Das erhaltene Produkt wird in 30 ml Methanol gelöst und mit 4,82 g Kaliumcarbonat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Hauptmenge des Methanols abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen werden 0,45 g rohes 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol erhalten. Die Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 0,26 g farblose Kristalle; Fp. 210 ... 213 °C; $[\alpha]_D = +67^\circ$ (Dioxan, c = 1,01).

Beispiel 11

18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -dioldiacetat

1 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden mit 4 ml Pyridin und 4 ml Acetanhydrid sowie 10 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wird mit Eis versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte

werden mit Kupfersulfatlösung (10 %) und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Es werden 1,32 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat in Form eines farblosen Schaumes isoliert; $[\alpha]_D = +50^\circ$ (Chloroform, $c = 1,08$).

18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetat

Zu einer Mischung bestehend aus 12 ml Methylenchlorid, 18 ml Wasser, 15 ml Aceton, 5,4 g Natriumhydrogencarbonat sowie 12 mg Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat werden 1,32 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat gegeben. Nach Temperierung auf 10 °C wurden 11,1 g Kaliummonopersulfat (Caroat[®]) sukzessive zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4,5 h bei 10 °C gerührt. Danach wurde zur Abtrennung der Salze über eine Fritte filtriert und die organische Phase des Filtrates abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid nachextrahiert und die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels werden 1,73 g rohes 9 α -Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat erhalten. Dieses wird in 12 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird auf -10 °C temperiert und mit 0,16 ml Schwefelsäure (70 %) versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat versetzt und die organische Phase abgetrennt. Es werden nach Trocknung und Verdampfen des Lösungsmittels 1,33 g eines braunen Öles erhalten. Die Reinigung an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3 + 1) ergibt 0,63 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetat als farblosen Schaum; $[\alpha]_D = +123^\circ$ (Chloroform; $c = 1,02$).

18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol (11)

0,63 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetat werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 4,72g Kaliumcarbonat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Hauptmenge des Methanols abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen werden 0,49 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol als gelbliches Kristallisat erhalten; Fp. 196 ... 202 °C; $[\alpha]_D = +163^\circ$ (Dioxan; $c = 1$)

Beispiel 12**Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol****Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat**

Analog zu Beispiel 11 werden ausgehend von 19,9 g (55,82 mmol) Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diylldiacetat 12,69 g (35,8 mmol; 64% d. Th.) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat gewonnen.

Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol (12)

Analog zu Beispiel 11 werden 12,5 g (35,26 mmol) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat verseift. Es werden 9,53 g (35,26 mmol; 99 % d. Th.) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol als nahezu farbloses Kristallisat erhalten. Umkristallisation aus Ethylacetat liefert farblose Kristalle; Fp. 237 .. 244 °C; $[\alpha]_D = +163^\circ$ (Dioxan; c = 1,12)

Beispiel 13**13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3-Methoxy-17-tosylhydrazono-13 α -estra-1,3,5(10)-trien**

2,5 g (8,79 mmol) 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 1,96 g (10,55 mmol) Tosylhydrazid werden in 15 ml eines Gemisches aus Ethanol und Eisessig (4+1, v/v) 6 h am Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Das erhaltene dunkelbraune Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 4 + 1). Man erhält 2,49 g eines farblosen, amorphen Festoffes; $[\alpha]_D = -58^\circ$ (Dioxan, c = 0,99).

3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen

2,43 g (5,37 mmol) 3-Methoxy-17-tosylhydrazono-13 α -estra-1,3,5(10)-trien werden im 20 ml wasserfreiem Methyl-tert.-butylether suspendiert. Zu dieser Suspension werden langsam 1,61 ml einer 10 M n-Butyllithiumlösung in Hexan getropft. Es wird 1 h bei RT gerührt. Unter Kühlung werden 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugetropft. Nach Abtrennung der organischen Phase extrahiert man mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Rohprodukt (2,1 g braunes Öl) wird an Kieselgel chromatographiert wobei 0,81 g 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen als farbloses Öl erhalten werden; $[\alpha]_D = -6^\circ$ (Chloroform; $c = 0,94$).

3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

0,81 g (3 mmol) 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen werden unter Schutzgas in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,73 g 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend versetzt man mit 15 ml Wasser. Nach beendeter Gasentwicklung werden 7,8 ml 3 M Natriumhydroxidlösung zugesetzt. In das Reaktionsgemisch werden dann unter Kühlung 7,8 ml Wasserstoffperoxidlösung (30%) langsam eingetropft. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit Ethylacetat. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 4+1) ergibt 604 mg 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol in Form eines farblosen Öles.

13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (13)

0,55 g 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol werden unter Schutzgas in 10 ml Toluol heiß gelöst. Zu dieser Lösung tropft man eine Mischung aus 2,3 ml Diisobutylaluminiumhydrid und 5,4 ml Toluol und erhitzt bis zur vollständigen Umsetzung am Rückfluß (ca. 4 h). Zum abgekühlten Ansatz werden 2,1 ml Ethanol und unter Kühlung vorsichtig 6 ml halbkonzentrierte Salzsäure gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat wäscht man die organische Phase neutral und trocknet über Magnesiumsulfat. Es werden 362 mg 13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol erhalten. Die Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Kristalle; Fp. 224 ... 231 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +61^\circ$ (Pyridin, $c = 1,13$).

Beispiel 14**9 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3-Methoxy-17-tosylhydrazono-9 β -estra-1,3,5(10)-trien**

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farbloser Schaum.

3-Methoxy-9 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farbloses Öl.

3-Methoxy-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farbloses Öl.

9 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (14)

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farblose Kristalle; Fp. 140 ... 145 °C; $[\alpha]_D = -91^\circ$ (Dioxan; c = 0,98).

Beispiel 15**3,16 α -Bis(benzvloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on****3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen**

4 g Natriumhydrid (80% in Paraffinöl, 25,52 mmol) werden unter Schutzgas zu 32 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gegeben. In dieses Gemisch wird eine Lösung von 7,67 (26,97 mmol) 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol in 40 ml Tetrahydrofuran eingetropft. Nach abgeschlossener Gasentwicklung fügt man 13,84 g (80,91 mmol) Benzylbromid zu. Nach beendeter Umsetzung wird die Reaktionslösung langsam in Wasser (ca. 1 l) getropft. Nach Extraktion mit Ethylacetat werden 14 g braunes Öl erhalten. Chromatographie an Kieselgel ergibt 10,2 g (21,9 mmol; 81,3 % d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen als farbloses Öl; $[\alpha]_D = +110^\circ$ (Chloroform, c = 1,01).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol

10 g (21,5 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen werden unter Schutzgas in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und 12,9 g (107,61 mmol) Catecholboran sowie 0,99 g (43,1 mmol) Lithiumborhydrid zugegeben. Nach beendeter Umsetzung wird mit 100 ml Wasser vorsichtig hydrolysiert. Es werden dann 95 ml 3N Natronlauge zugesetzt und unter Kühlung 95 ml Wasserstoffperoxid (30%) eingetropft. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und nachfolgend mit Ethylacetat extrahiert. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 4+1) ergibt 8,73 g (18,08 mmol; 84% d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol als farblosen Schaum; $[\alpha]_D = -48^\circ$ (Chloroform; c = 0,96).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on (15)

0,89 g (1,84 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol werden in 20 ml Methylchlorid gelöst und mit 0,98 g (4,6 mmol) Pyridiumchlorochromat versetzt. Es wird 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird daraufhin mit Tetrachlormethan verdünnt und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 4+1). Es werden 0,63 g (1,31 mmol; 71% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on als farbloser Feststoff erhalten; $[\alpha]_D = +177^\circ$ (Chloroform; c = 0,96); IR (ν C=O) = 1705 cm⁻¹.

Beispiel 16**3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on****3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen**

Analog zu Beispiel 15 werden aus 8,7 g (32,17 mmol) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol 12,83 g (28,47 mmol; 88% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen als farbloses Öl gewonnen; $[\alpha]_D = +96^\circ$ (Chloroform, c = 1).

3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol

Analog zu Beispiel 15 werden aus 12,74 g (28,27 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen 9,43 g (20,2 mmol; 71% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol als farbloser Feststoff gewonnen; $[\alpha]_D = -44^\circ$ (Chloroform; c = 1,02).

3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on (16)

Analog zu Beispiel 15 werden aus 3 g (6,4 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol 1,91 g (4,09 mmol; 64% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on gewonnen; $[\alpha]_D = +197^\circ$ (Chloroform; c = 0,96); IR (ν C=O) = 1709 cm⁻¹.

Beispiel 17**9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on**

Unter Schutzgas werden 0,8 g (7,13 mmol) Kalium-tert.-butylat in 6,26 ml tert.-Butanol gelöst; 0,8 g (1,66 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on werden in 15,57 ml Methyljodid gelöst und in die erste Lösung getropft. Nach 15 min werden 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung zugesetzt. Die Extraktion mit Ethylacetat liefert einen gelben Schaum, welcher an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 7+1) chromatographiert wird. Es werden 0,6 g (1,21 mmol; 73% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homocetra-1,3,5(10)-trien-11-on als farbloser Schaum erhalten; $[\alpha]_D = +216^\circ$ (Chloroform, c = 1,03); IR (ν C=O) = 1705 cm⁻¹.

3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien

0,76 g (1,54 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on werden mit 5 ml Triethylenglycol in einem Kolben vorgelegt. Zu dieser Mischung gibt man eine Lösung von 2,16 g (38,15 mmol) Kaliumhydroxid in 15 ml Triethylenglycol sowie 1,54 g (30,8 mmol) Hydrazinhydrat. Dieses Gemisch wird 4 h auf 210 °C erhitzt. Anschließend versetzt man mit gesättigter Natriumchloridlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organischen Phasen werden mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 14+1). Dabei fallen 0,66 g (1,37 mmol; 89% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien als farbloses Öl an; $[\alpha]_D = +47^\circ$ (Chloroform, c = 0,93).

9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (17)

0,65 g (1,37 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,65 g Palladium-Kohle (10% Pd) versetzt und hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, wobei 0,4 g (1,33 mmol; 97% d. Th.) 9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol zurückbleiben. Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Kristalle; Fp. 210 ... 215 °C; Fp. 210 ... 215 °C; $[\alpha]_D = +72^\circ$ (Dioxan; c = 0,99).

Beispiel 18**9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-on**

Analog zu Beispiel 17 werden aus 0,497 g (1,06 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on 0,379 g (0,78 mmol; 73% d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-on als farbloser Schaum gewonnen; $[\alpha]_D = +231^\circ$ (Chloroform, c = 1.03); IR (ν C=O) = 1709 cm^{-1} .

3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 17 werden aus 0,715 g (1,48 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-on 0,458 g (0,98 mmol; 66% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien als farbloses Öl gewonnen; $[\alpha]_D = +61^\circ$ (Chloroform, c = 1,16).

9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (18)

Analog zu Beispiel 17 werden aus 0,476 g (1,01 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien 0,292 g (1 mmol; 99% d.Th.) 9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol gewonnen. Die Umkristallisation liefert farblose Kristalle; Fp. 182 ... 186 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +77^\circ$ (Dioxan; c = 0,99).

Beispiel 19**11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol**

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol

0,6 g (1,25 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on werden unter Schutzgas in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Diese Lösung wird auf -15 °C gekühlt und mit 4,17 ml 3M Methylmagnesiumbromidlösung versetzt. Nach vollständiger Umsetzung wird gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 6+1) chromatographiert, wobei 0,59 g (1,18 mmol; 95% d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol als farbloses Öl anfallen; $[\alpha]_D = -1^\circ$ (Chloroform, c = 0,99).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien

0,5 g (1 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol werden unter Schutzgas in Methylenchlorid gelöst und mit 1,75 g (2,4 ml; 15,3 mmol) Triethylsilan versetzt. Es wird auf -10 °C gekühlt und mit 5,69 g (5 ml, 40 mmol) Bortrifluoridethyletherat versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und extrahiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 9+1) gereinigt. Es werden 0,327 g (0,68 mmol; 68% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien als farbloses Öl isoliert; $[\alpha]_D = +119^\circ$ (Chloroform, c = 0,99).

11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (19)

0,45 g (0,93 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,45 g Palladium-Kohle (10% Pd) versetzt und hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, wobei 0,264 g (0,87 mmol; 94% d.Th.) 11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol zurückbleiben. Umkristallisation aus Ethylacetat liefert farblose Kristalle; Fp. 244 ... 251 °C; $[\alpha]_D = +197^\circ$ (Dioxan; c = 1,07).

Beispiel 20**11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (20)**

0,1 g (0,33 mmol) 11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in Toluol unter Zusatz von 0,35 g (1,33 mmol) Triphenylphosphin und 0,22 g (1,33 mmol) 4-Nitrobenzoesäure gelöst. Dazu werden langsam 0,6 ml (1,33 mmol) Diethylazodicarboxylatlösung (40 % in Toluol) getropft. Es wird bis zur vollständigen Umsetzung auf 50 °C erwärmt. Danach verdünnt man mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Das erhaltene Produkt wird in 20 ml Methanol gelöst und mit 0,81 g (5,85 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Hauptmenge des Methanols abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 2+1) chromatographiert, wobei 0,79 g (0,26 mmol; 78% d. Th.) 11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol gewonnen werden. Die Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt farblose Kristalle; Fp. 175 ... 188 °C; $[\alpha]_D^{20} = +148^\circ$ (Dioxan; c = 0,95).

Beispiel 21**11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol**

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = +2^\circ$ (Chloroform, c = 0,92).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methylestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = +112^\circ$ (Chloroform, c = 1).

11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (21)

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farblose Kristalle aus Methyl-tert.-butylether; Fp. 243 ... 250 °C; $[\alpha]_D = +172^\circ$ (Dioxan, c = 0,96).

Beispiel 22**11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (22)**

Analog zu Beispiel 20 dargestellt. Farblose Kristalle aus Cyclohexan/Ethylacetat; Fp. 194 ... 199 °C; $[\alpha]_D = +177^\circ$ (Dioxan, c = 0,97).

Beispiel 23**11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol**

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl.

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl.

11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (23)

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farblose Kristalle 242 ... 255 °C; $[\alpha]_D = +140^\circ$ (Pyridin, c = 0,99).

Beispiel 24**11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (24)**

Analog zu Beispiel 20 dargestellt. Farblose Kristalle 152 ... 156 °C; $[\alpha]_D = +148^\circ$ (Dioxan, c = 0,95).

Beispiel 25**11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -ethylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol**

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = -3^\circ$ (Chloroform, c = 1).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -ethylestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = +97^\circ$ (Chloroform, c = 1).

11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (25)

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farblose Kristalle aus Ethylacetat; Fp. 245 ... 250 °C; $[\alpha]_D = +104^\circ$ (Dioxan, c = 1).

Beispiel 26**11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (26)**

Analog zu Beispiel 20 dargestellt. Amorpher Feststoff.

Beispiel 27**11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****11 β -Methoxy-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol**

In einem Gemisch aus 6 ml Ethanol und 4 ml Eisessig werden 1 g (3,3 mmol) 3-Hydroxy-11 β -methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 0,7 g (3,8 mmol) Toluol-4-sulfonsäurehydrazid bis zum Rückfluß erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von ca. 5 Stunden bei Siedehitze wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und das Produkt durch Eintropfen in ca. 100 ml Wasser isoliert. Durch Kochen des Rohproduktes in n-Hexan wird das enthaltene Wasser azeotrop entfernt.

Man erhält 1,14 g Produkt (73 % d.Th.).

11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

469 mg (1 mmol) 11 β -Methoxy-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol werden in 15 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Inertgas und starkem Rühren versetzt man die Lösung bei Raumtemperatur mit 1 ml (10 mmol) n-Butyllithiumlösung (10 M, n-Hexan). Die Reaktionslösung erwärmt sich bis zum Rückfluß. Nach ca. 10 min Reaktionszeit und Abkühlung erfolgt die Aufarbeitung durch Zutropfen von 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 30 ml Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit Wasser/Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt reinigt man durch Chromatografie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester, 1:1). Ausbeute 170 mg (60 % d.Th.)

11 β -Methoxy-3-triethylsilyloxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen

284 mg (1 mmol) 11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol werden in 10 ml *tert*-Butylmethylether und 1 ml Pyridin mit 0,6 ml Triethylbromsilan umgesetzt. Nach 1 Stunde gibt man zur Reaktionssuspension 30 ml Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, gewaschen, getrocknet und Vakuum eingengt. Das so erhaltene ölige Produkt wird sofort in der nächsten Stufe (Hydroborierung) eingesetzt. Ausbeute 380 mg (95 % d.Th.)

11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (27)

380 mg (0,95 mmol) 11 β -Methoxy-3-triethylsilyloxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen werden in 20 ml Tetrahydrofuran unter Inertgas gelöst. Nach Zugabe von 464 mg (3,8 mmol) 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan rührt man die Reaktionslösung bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung. Anschließend werden 5 ml Wasser und nach beendeter Gasentwicklung 2 ml 5 N Natronlauge sowie 2 ml 30 %-ige Wasserstoffperoxidlösung zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur und extrahiert das entstandene Produkt mit Essigsäureethylester. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatografie an Kieselgel (n-Hexan/Chloroform/Methanol 45/45/10) aufgereinigt und aus Essigsäureethylester/n-Hexan kristallisiert. Man erhält farblose Kristalle: 230 mg (80% d.Th.).

Schmelzpunkt 212-222°C; $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ (Dioxan, c = 0,53)

Beispiel 28**11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (28)**

229 mg (0,76 mmol) 11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in 30ml Toluol zusammen mit 1,8 g (6,8 mmol) Triphenylphosphin und 1,14 g (6,8 mmol) 4-Nitrobenzoesäure gelöst. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise 2,7 ml (6,8 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (40% in Toluol). Nach 24-stündiger Reaktion bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester versetzt. Die so erhaltene organische Phase extrahiert man mit Natriumhydrogen-carbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird eingedunstet und anschließend das Produkt in Methanol aufgenommen. Nach Zugabe von 2,5 g Kaliumcarbonat wird die Suspension unter Rückfluß bis zur vollständigen Verseifung gekocht. Zur Aufarbeitung destilliert man das Methanol ab und nimmt das Rohprodukt in Essigsäureethylester auf, wäscht mit Wasser sowie Natriumchlorid-lösung und engt die Lösung ein. Nach Umkristallisation aus Chloroform/Cyclohexan erhält man fast farblose Kristalle:

195 mg (85% d.Th.) ; Schmelzpunkt 195-200°C; $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ (Dioxan, c = 1,18)

Beispiel 29**11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****11 β -Phenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol**

590 mg (1,71 mmol) werden wie in Beispiel 28 beschrieben mit Toluol-4-sulfonsäurehydrazid umgesetzt. Durch Abkühlen der Reaktionslösung fällt in diesem Fall ein Teil des Produktes aus. Das Festprodukt wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 450 mg gelbliches Kristallinat (51 % d.Th.). Das in der Mutterlauge noch enthaltene Produkt kann durch Extraktion und entsprechender chromatografischer Aufarbeitung isoliert werden (303 mg, 38 % d.Th.).

11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

515 mg (1 mmol) 11 β -Phenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol setzt man wie im Beispiel 28 mit 1 ml (10 mmol) n-Butyllithiumlösung um. Man erhält 450 mg Rohprodukt, das in der nächsten Stufe zum Triethylsilylether umgesetzt wird.

11 β -Phenyl-3-triethylsilyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen

Entsprechend dem Beispiel 28 werden 450 mg 11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol (Rohprodukt) zum Triethylsilylether umgesetzt. Das erhaltene Produkt wird durch Chromatografie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 6/1) gereinigt und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Man erhält eine ölige Substanz. Ausbeute 320 mg (72 % d.Th. bezogen auf 515mg 11 β -Phenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol).

11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (29)

Die Hydroborierung erfolgt entsprechend Beispiel 27. 320 mg (0,72 mmol) 11 β -Phenyl-3-triethylsilyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen ergaben nach Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatografie an Kieselgel (Toluol/Essigsäureethylester, 70/30) und Kristallisation aus Methanol 183 mg (73 % d.Th.).

Schmelzpunkt 254-261 $[\alpha]_D^{20} = -103^\circ$ (Dioxan, c = 0,09)

Beispiel 30**11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (30)**

Die Inversion der 16-Hydroxygruppe wurde entsprechend dem Beispiel 28 durchgeführt. 36 mg (0,1 mmol) 11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol ergaben nach Chromatografie an Kieselgel (Toluol/Essigsäureethylester, 70/30) und Kristallisation aus Toluol 25 mg (69 % d.Th.) farblose Kristalle.

Schmelzpunkt 241-247° $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ (Dioxan, c = 0,31)

Beispiel 31**16 α -Ethinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol****3-Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-on:**

2,4 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in 60 ml Aceton unter Zusatz von 2,5 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wird auf 10 °C gekühlt und tropfenweise mit 4,2 ml Chromschwefelsäure (8 mol/l CrO₃) versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird mit Natriumhydrogensulfidlösung versetzt und die Hauptmenge des Acetones abdestilliert. Zum verbleibenden Rückstand werden ca. 100 ml Wasser gegeben. Anschließend wird das ausgefallene Steroid abgesaugt. Nach Trocknung erhält man 2,02 g 3-Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-on in Form farbloser Kristalle; Fp. 264 ... 266 °C; $[\alpha]_D = -115^\circ$ (Pyridin, c = 0,743).

16 α -Ethinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (31)

Bei einer Temperatur von ca. 0°C werden 30ml Tetrahydrofuran mit Ethin gesättigt. Anschließend gibt man zur Lösung unter Kühlen und Rühren 3,4 ml (8,4 mmol) n-Butyllithiumlösung (2,5 M, Toluol). Die Temperatur sollte ca. 0°C betragen. Der so erhaltenen Suspension von Lithiumacetylid setzt man eine Lösung von 141 mg

(0,5 mmol) 3-Hydroxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-16-on in 10 ml Tetrahydro-furan zu. Nach 30 Minuten Reaktionszeit bei ca. 0 °C wird die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure versetzt. Nach Abdestillieren des Tetrahydrofurans nimmt man den organischen Rückstand in Toluol auf, trennt die Phasen, wäscht die organische Phase mit Wasser und isoliert das Rohprodukt durch Einengen der Lösung unter Vakuum. Eine Reinigung des Produktes wird durch Chromatografie an Kieselgel (Toluol/Aceton, 7/1) und Kristallisation aus Toluol erreicht. Man erhält 131 mg (85 % d.Th.) kristalline Substanz.

Schmeltpunkt 197-202 °C $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ (Dioxan, c = 1,06)

Beispiel 32

16β-Ethinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (32)

Die Herstellung von 16β-Ethinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol wird analog dem Beispiel 31 durchgeführt. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur erbrachte einen größeren Anteil an 16β-Ethinylprodukt. Durch Chromatografie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 3/1) konnte das Produkt isoliert werden.

Ausbeute 20 % d.Th., 213-219 °C, $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ (Dioxan, c = 1,04)

Beispiel 33

11β-Fluor-7α-methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-Fluor-7α-methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-Fluor-7α-methylestr-4-en-3,17-dion

Eine Suspension von 15,2 g (79,8 mmol) Kupferiodid in 70 ml trockenem Tetrahydrofuran kühlt man auf 0 °C, versetzt mit 28,7 g (330 mmol) Lithiumbromid und 27,8 ml DMPU, rührt zunächst 30 Minuten bei dieser Temperatur und kühlt anschließend auf -30 °C. Unter Rühren tropft man dann 52 ml Methylmagnesiumbromid in Diethylether (3 molare Lösung) zu, rührt weitere 30 Minuten und versetzt die graugefärbte Suspension mit einer Lösung aus 10,0 g

(34,7 mmol) 11 β -Fluorestra-4,6-dien-3,17-dion, 24,3 ml DMPU und 23 ml Trimethylsilylchlorid in 60 ml Dichlormethan. Nach vollendeter Zugabe läßt man noch 1,5 h zwischen -30 \rightarrow -10 °C rühren, entfernt das Kältebad und gibt bei Raumtemperatur vorsichtig unter kräftigem Rühren 35 ml Essigester zu. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionslösung mit Essigester, wäscht mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung kupferfrei und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan-Essigester, Gradient bis 1:1), Ausbeute 3,1 g (30 %).

11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on

Man versetzt 8,3 g (27,2 mmol) 11 β -Fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion in 260 ml Acetonitril mit 7,0 g (31,3 mmol) Kupfer(II)bromid und rührt das Reaktionsgemisch 7 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionslösung mit Essigester, wäscht die organische Phase mit wässriger Ammoniumchloridlösung, Natriumhydrogen-carbonatlösung, schließlich mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Toluol-Essigester, Gradient bis 7:3), Ausbeute 3,3 g (40 %), $[\alpha]_D +166,8^\circ$ (c 0,5 Methanol).

3-Acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on

Man löst 3,0 g (9,9 mmol) 11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on in 12 ml Pyridin und 6 ml Essigsäureanhydrid auf und läßt über Nacht bei Raumtemperatur reagieren. Zur Aufarbeitung rührt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, der anschließend in Essigester aufgenommen wird. Die organische Phase wird zunächst mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man erhält 3,4 g Produkt, das für die Weiterverarbeitung hinreichend rein ist.

3-Acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10),16-tetraen

Zu einer Lösung von 2,7 g (7,9 mmol) 3-Acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on in 40 ml getrocknetem Dichlormethan gibt man 3,8 g (18,4 mmol) 2,6-Di-tert.-butyl-4-

methyipyridin, kühlt unter Schutzgasatmosphäre (Argon) auf 0 °C ab und tropft unter Rühren 2,64 ml (16 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Man entfernt das Kältebad und rührt noch 1,5 h bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt (6,0 g) wird sodann in 15 ml Dimethylformamid aufgenommen, bei Raumtemperatur mit 5,72 ml Tributylamin, 0,11 g (0,15 mmol) Bis(acetato)-bis(triphenylphosphin) palladium, 0,61 ml (16 mmol) Ameisensäure versetzt und 30 Minuten bei 60 °C Badtemperatur gerührt (Argonatmosphäre). Zur Aufarbeitung gießt man in Eiswasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase zunächst mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Heptan-Aceton, Gradient bis 9:1), Ausbeute 1,71 g (66 %).

11 β -Fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (33a)

Eine Lösung von 1,67 g (5,22 mmol) 3-Acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10),16-tetraen in 30 ml DMSO und 2,4 ml Wasser ersetzt man unter Rühren bei 0 °C portionsweise mit 1,36 g N-Bromsuccinimid, entfernt nach vollständiger Zugabe von NBS das Kältebad und rührt noch 45 Minuten bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung gießt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das rohe Bromhydrin (2,3 g) wird dann in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 5 ml (18,6 mmol) Tributylzinhydrid, einer ersten Spatelspitze AIBN (insgesamt 200 mg verteilt über die Reaktionszeit) versetzt und 10 Stunden bei 80 °C Badtemperatur unter einer Argonatmosphäre gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Essigester, wäscht die organische Phase mit verdünnter Salzsäure, Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Zur Verseifung löst man das Rohprodukt in 50 ml Methanol, 5 ml Dichlormethan und versetzt mit 2,0 g Kaliumcarbonat. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 h unter Argon gerührt und zur Aufarbeitung in Eiswasser gegossen. Man stellt mit verdünnter Säure salzsauer und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Chloroform-tert. Butylmethylether, Gradient bis 95:5), Ausbeute 1,16 g (75 %) , Schmelzpunkt 239-240 °C unter Zersetzung, $[\alpha]_D + 96,8^\circ$ (c 0,51 Methanol).

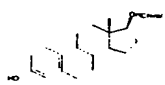
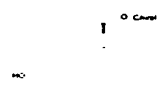
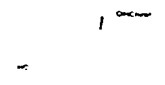
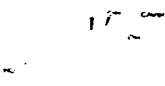
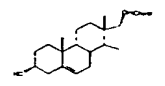
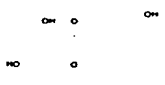
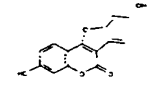
11 β -Fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (33b)

Eine Lösung von 0,60 g (2,0 mmol) 11 β -Fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt man mit 1,82 g (6,9 mmol) Triphenylphosphin und 0,26 ml Ameisensäure. Unter einer Argonatmosphäre tropft man zu dieser Lösung unter Rühren bei Raumtemperatur dann 1,10 ml DEAD. Nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten versetzt man mit Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird chromatografisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan-Essigester, Gradient bis 95:5). Die so erhaltenen Formiate werden in 15 ml Dichlormethan gelöst, mit 7,5 ml 3%iger methanolischer Kalilauge versetzt und 2 h bei Raumtemperatur unter Argon belassen. Zur Aufarbeitung versetzt man mit wässriger Essigsäure, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Aceton/Hexan gereinigt. Ausbeute 0,45 g (75 %), Schmelzpunkt 221-222 °C unter Zersetzung, $[\alpha]_D +104,2^\circ$ (c 0,52 Methanol).

In Analogie zu den Beispielen 3 und 4 wurden die nachfolgenden Verbindungen dargestellt:

- 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Schmelzpunkt 239-241 °C (Aceton/Hexan);
- 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Schmelzpunkt 171-173 °C (Aceton/Hexan);
- 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, amorph
- 7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Schmelzpunkt 192-193 °C (Aceton/Hexan);
- 7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, amorph;
- 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Schmelzpunkt 187-189 °C (Aceton/Hexan);
- 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Schmelzpunkt 156-157 °C (Dichlormethan/Hexan).

Tabelle 1

Estrogen	Struktur	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	Rat uterus ER(RBA)	Rat prost. ER(RBA)	prost.ER/ uterusER
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estron		60	37	0.6	3	2	0.8
17 α - Estradiol		58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
Estriol		14	21	1.5	4	20	5
5-Androsten- -diol		6	17	3	0.1	5	50
Genistein		5	36	7	0.1	10	100
Coumestrol		94	185	2	1.3	24	18

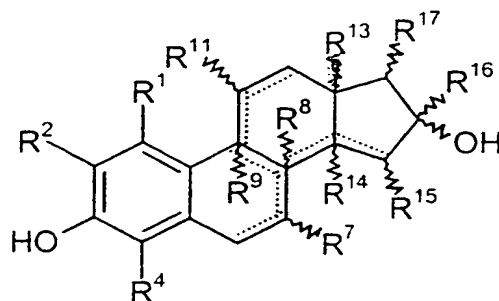
*: zitiert aus : Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

Tabelle 2

Verbindung bzw. Beispiel	Struktur	ER (RBA) Rattenuterus	ER (RBA) Rattenprostate	50% Knochen- protektion bei [µg/Tier]	50% Uterus- stimulation bei [µg/Tier]
16 α -Estradiol		9	50	3	30
9		5.3	59		
10		1	13		
7 β -Ethyl-estra- 1,3,5(10)-trien- 3,16 β -diol		0.2	2		
7 α -Ethyl-estra- 1,3,5(10)-trien- 3,16 β -diol		11	143		
7 β -Phenyl- estra-1,3,5(10)- trien-3,16 β -diol		0.7	14		
7 α -Phenyl- estra-1,3,5(10)- trien-3,16 β -diol		2.9	9		
7 β -Phenyl- estra-1,3,5(10)- trien-3,16 α -diol		0.2	1.3		
7 β -Ethyl-estra- 1,3,5(10)-trien- 3,16 α -diol		0.1	2.9		
4		29	200		
3		5.6	83		

Patentansprüche

1. 3,16-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trinderivate der allgemeinen Formel I



(I)

worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ ein α- oder β-ständiges Halogenatom, eine α- oder β-ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6

Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;

R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R¹³ eine β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R¹⁴ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten.

ausgenommen der Verbindungen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 β -diol, 16 α -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol sowie 16 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

R¹ ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R² ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

- R⁴ ein Fluoratom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, ein gegebenenfalls substituierter Arylrest, eine α oder β -ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxylgruppe, ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige Methylgruppe, eine α -oder β -ständige Methoxygruppe, ein α -oder β -ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- und entweder
- R¹⁴ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom oder eine α -oder β -ständige Methylgruppe
und
- R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom
- oder
- R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;
- R¹⁶ eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Propinyl- oder Trifluormethylgruppe;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine Methylgruppe, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine zusätzliche Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11

bedeuten.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder

ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte

oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

10. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die gestrichelten Linien eine oder mehrere konjugierte Doppelbindungen bedeuten.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7 eine Doppelbindung befindet.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 7 und 8 eine Doppelbindung befindet.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 9 eine Doppelbindung befindet.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 9 und 11 eine Doppelbindung befindet.

15. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 14 eine Doppelbindung befindet.

16. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 11 und 12 eine Doppelbindung befindet.
17. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 14 und 15 eine Doppelbindung befindet.
18. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7 sowie den C-Atomen 8 und 9 Doppelbindungen befinden.
19. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.
20. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 11 und 12 Doppelbindungen befinden.
21. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.
22. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9, den C-Atomen 11 und 12 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.

23. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder beide Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3 und 16 mit einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure oder mit einer α - oder β -Aminosäure verestert ist (sind).

24. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich

14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β ,15 β -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β , 15 β -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol.
14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β ,15 β -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β , 15 β -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,

7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Trifluormethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Pentafluorethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

15β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
 15β- *i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
 15β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
 15β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
 15β-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
 15β-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
 15β-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
 15β-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
 15β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
 15β- *i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
 15β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
 15β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
 14α,15α-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
 14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
 14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
 7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
 7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol,
 7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol,
 11β-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
 11β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
 7α-Phenyl-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
 7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol
 17β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
 18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
 18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
 18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
 18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-
 diol,
 18a-Homo-14α,15α-methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-
 diol.
 14α,15α-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
 14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

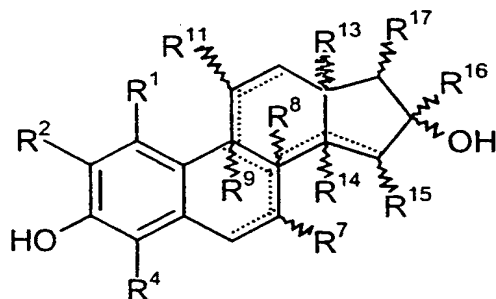
14 β , 15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -
diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -
diol,
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*n*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*n*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*n*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*n*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β - *i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol.
11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol.
13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.
 7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol.

26. Verwendung der 3,16-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I'



(I')

worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
 R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
 R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor

ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;

R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R¹³ eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R¹⁴ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylen-Gruppe;

R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten,

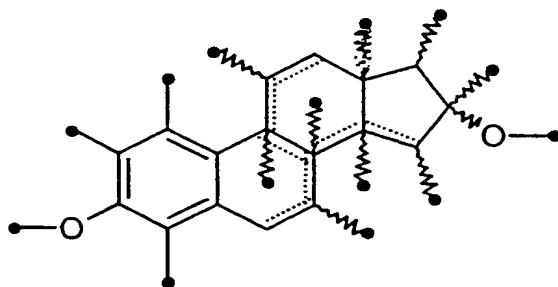
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung estrogenmangel-bedingter Krankheiten und Zustände bei der Frau und beim Mann.

27. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von peri- und postmenopausalen Beschwerden.

28. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von peri- und postandropausalen Beschwerden.
29. Verwendung nach Anspruch 27 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie und hormondefizienzbedingter Gemütskrankungen.
30. Verwendung nach Anspruch 29 zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen im Urogenitaltrakt.
31. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Therapie von Magen- und Darmerkrankungen.
32. Verwendung nach Anspruch 31, zur Vorbeugung und Therapie von Ulcera und hemoragischen Diathesen im Magendarmtrakt.
33. Verwendung nach Anspruch 32 zur Vorbeugung und Therapie von Neoplasien.
34. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vitro Behandlung der männlichen Infertilität.
35. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vivo Behandlung der männlichen Infertilität.
36. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vitro Behandlung der weiblichen Infertilität.

37. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vivo Behandlung der weiblichen Infertilität.
38. Verwendung nach Anspruch 26 für die Hormonersatz-Therapie (HRT).
39. Verwendung nach Anspruch 26 für die Therapie von hormondefizienz bedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion.
40. Verwendung nach Anspruch 26 zur Prophylaxe und Therapie eines hormondefizienzbedingten Knochenmasseverlustes.
41. Verwendung nach Anspruch 40 zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose.
42. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung gegen und Therapie von Herz-Kreislauf-erkrankungen.
43. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Gefäßerkrankungen.
44. Verwendung nach Anspruch 43 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Atherosklerose.
45. Verwendung nach Anspruch 43 zur Vorbeugung und Behandlung neointimaler Hyperplasien.

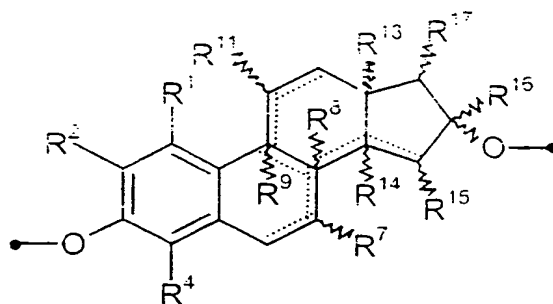
46. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung hormondefizienzbedingter neurodegenerativer Erkrankungen.
47. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung der Alzheimerschen Krankheit sowie hormondefizienzbedingter Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit.
48. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen und Erkrankungen des Immunsystems.
49. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).
50. Verwendung des Strukturteils der Formel II



(II)

als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

51. Verwendung des Strukturteils der allgemeinen Formel II' nach Anspruch 50



(II')

worin die Reste R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R^1 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^2 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom,
- R^4 ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R^7 ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorinierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R^8 ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig

fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;

R^{9'} ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

R^{11'} eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R^{13'} eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R^{14'} eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

R^{15'} ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R^{14'} und R^{15'} gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

- R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wassertoffatom;
- R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten.

52. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 50,51 (Teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 50 und 51 beziehen sich auf die "Verwendung des Strukturansteils der Formel II als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen."

D.h. die Methode dieses Anspruchs wird durch die Verwendung eines Produktes charakterisiert, wobei dieses Produkt durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft (die Dissoziation der verschiedenen estrogenen Wirkungen), definiert worden ist.

Die Patentansprüche umfassen daher die Verwendung von allen Produkte der angegebenen Teilstruktur, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Methode über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. In diesem Zusammenhang wird weiter festgestellt, dass Ansprüche 50 und 51, insofern sie von der Beschreibung gemäss Artikel 6 PCT unterstützt und gemäss Artikel 5 PCT ausreichend offenbart sind, die selbe Breite als Anspruch 26 besitzen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche 50 und 51 gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile dieser Ansprüche, die sich mit der Breite des Anspruchs 26 übereinstimmen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

(Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R1, R2, R4, R7, R8, R9, R11, R14, R15, R16 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 3 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 7-Stelle aber nicht in der 11-, 15- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R7 kein Wasserstoffatom darstellt und R11, R15 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

2. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 4 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 11-Stelle aber nicht in der 7-, 15- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R11 kein Wasserstoffatom darstellt und R7, R15 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

3. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 5 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 15-Stelle aber nicht in der 7-, 11- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R15 kein Wasserstoffatom darstellt und R7, R11 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

4. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 6 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 7- und 11-Stelle aber nicht in der 15- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R7 und R11 kein Wasserstoffatom darstellen und R15 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

5. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 7 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 7- und 15-Stelle aber nicht in der 11- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R7 und R15 kein Wasserstoffatom darstellen und R11 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

6. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 8 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 11- und 15-Stelle aber nicht in der 7- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R11 und R15 kein Wasserstoffatom darstellen und R7 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

7. Ansprüche: 1,2, 10-52 (teilweise) 9 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 7-, 11- und 15-Stelle aber nicht in der 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R7, R11 und R15 kein Wasserstoffatom darstellen und R17 Wasserstoffatome darstellt), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

8. Ansprüche: 1,2,10-24,26-52 (teilweise)

17-Halo-substituierte-16-hydroxy-estrogen Verbindungen (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R17 ein Halogenatom darstellt), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

9. Ansprüche: 1,2,10-23,26-52 (teilweise)

17-(eventuel fluorinierte)-Alkyl-substituierte-16-hydroxy-estrogen Verbindungen (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R17 ein eventuel fluorinierte Alkylgruppe darstellt), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

10. Ansprüche: 1,2,10-23,26-52 (teilweise)

17-Hydroxy-substituierte-16-hydroxy-estrogen Verbindungen (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R17 eine Hydroxygruppe oder ein ester davon darstellt), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

11. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die auf dem Steroidringsystem nicht weiter substituiert sind

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01073

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. **50,51 (Teilweise)**
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 50,51 (Teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 50 und 51 beziehen sich auf die "Verwendung des Strukturansteils der Formel II als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen."

D.h. die Methode dieses Anspruchs wird durch die Verwendung eines Produktes charakterisiert, wobei dieses Produkt durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft (die Dissoziation der verschiedenen estrogenen Wirkungen), definiert worden ist.

Die Patentansprüche umfassen daher die Verwendung von allen Produkte der angegebenen Teilstruktur, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Methode über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. In diesem Zusammenhang wird weiter festgestellt, dass Ansprüche 50 und 51, insofern sie von der Beschreibung gemäss Artikel 6 PCT unterstützt und gemäss Artikel 5 PCT ausreichend offenbart sind, die selbe Breite als Anspruch 26 besitzen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche 50 und 51 gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile dieser Ansprüche, die sich mit der Breite des Anspruchs 26 übereinstimmen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/01073

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J53/00 C07J1/00 A61K31/565 C07J31/00 C07J41/00
C07J33/00 C07J15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A X	US 2 779 773 A (M. N. HUFFMAN) 29 January 1957 (1957-01-29) column 2, line 51 - line 54; examples 1-4	1-8, 10-52 9 1,11-13, 18,26-52
Y A X	GB 823 955 A (NEPERA CHEMICAL CO. INC.) 18 November 1959 (1959-11-18) page 2, column 1, line 35 - line 38; examples 1-4	1-8, 10-52 9 1,11-13, 18,26-52
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2000

Date of mailing of the international search report

27. 10. 2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. onal Application No

PCT/EP 00/01073

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	G. STACK ET AL: "Relative Mitogenic Activities of Various Estrogens and Antiestrogens" STEROIDS., vol. 54, no. 2, August 1989 (1989-08), pages 227-243, XP002137725 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X	1-8, 10-52
A	page 230; figure 1	9
X	page 231, paragraph 1 - paragraph 2 page 236; figure 5	1,26-52
Y	T. E. WIESE ET AL: "Induction of the Estrogen Specific Mitogenic Response of MCF-7 Cells by Selected Analogues of Estradiol-17.beta.: A 3D QSAR Study" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 22, 24 October 1997 (1997-10-24), pages 3659-3669, XP002137726 WASHINGTON US	1-8, 10-52
A	Seite 3660, Spalte 2, Tabelle 1, Verbindung 33 und Seite 3662, Spalte 2, Tabelle 2, Verbindung 33	9
X		1,26-52
Y	FR 5 099 M (ROUSSEL-UCLAF) 22 May 1967 (1967-05-22)	1-8, 10-52
A	page 1, column 1, paragraph 1	9
X	page 1, column 2, paragraph 4 page 2, column 2, paragraph 5 - paragraph 6	1,2, 26-52
Y	US 3 282 786 A (G. MULLER) 1 November 1966 (1966-11-01)	1-8, 10-52
A	column 4, paragraph 2; example 1	9
	--- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ANSTEAD G M ET AL: "The estradiol pharmacophore: Ligand structure-estrogen receptor binding affinity relationships and a model for the receptor binding site" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, US, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 62, no. 3, 1 March 1997 (1997-03-01), pages 268-303, XP004057108 ISSN: 0039-128X	1-3, 10-52
A	das ganze Dokument, insbesondere Seite 278, Spalte 1, Absatz 1 - Seite 279, Spalte 2, Absatz 2 und Tabelle 6; Seite 281, Tabelle 7; Seite 282, Spalte 1, Absatz 3 - Spalte 2, Absatz 4; Seite 283, Tabelle 8; Seite 284, Spalte 1, Absatz 1 - Seite 285, Spalte 1, Absatz 1; Seite 285 Tabelle 9; Seite 286, Spalte 1, Absatz 2-5	9
Y	CH 538 460 A (CIBA-GEIGY A.G.) 15 August 1973 (1973-08-15)	1-3, 10-52
A	column 1, paragraph 1 - paragraph 2	9
X		1,26-52
Y	CH 537 916 A (CIBA-GEIGY A.G.) 31 July 1973 (1973-07-31)	1-3, 10-52
A	column 1, paragraph 1 - paragraph 2	9
X		1,26-52
Y	TEDESCO R ET AL: "7alpha,11beta-disubstituted estrogens: probes for the shape of the ligand binding pocket in the estrogen receptor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 7, no. 22, 18 November 1997 (1997-11-18), pages 2919-2924, XP004136557 ISSN: 0960-894X	1-3,6, 10-52
A	page 2922; table 1	9
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No

PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	R. B. GABBARD ET AL: "STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS OF ESTROGENS. EFFECTS OF 14-DEHYDROGENATION AND AXIAL METHYL GROUPS AT C-7, C-9 AND C-11" STEROIDS., vol. 41, no. 6, June 1983 (1983-06), pages 791-805, XP002137796 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X	1-3, 10-52
A	Seiten 793-794, Tabelle 1, Verbindungen 3, 6, 7, 21 und 22 page 799; table 3	9
Y	NAPOLITANO, ELIO ET AL: "11.beta.-Substituted Estradiol Derivatives, Potential High-Affinity Carbon-11-Labeled Probes for the Estrogen Receptor: A Structure-Affinity Relationship Study" J. MED. CHEM. (1995), 38(3), 429-34., XP002149421	1,2,4,8, 10-52
A	page 431; table 1	9
X		1,26-52
Y	E NAPOLITANO ET AL: "11.beta.-Substituted Estradiol Derivatives. 2. Potential Carbon-11-and Iodine-Labeled Probes for the Estrogen Receptor" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 38, no. 14, 7 July 1995 (1995-07-07), pages 2774-2779, XP002100730 ISSN: 0022-2623	1,2,4,8, 10-52
A	page 2776, column 1; examples 2B,3B; table 1	9
X		1,26-52
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 19, 11 May 1981 (1981-05-11) Columbus, Ohio, US; abstract no. 150860, JELINKOVA, MARTA ET AL: "A quantitative test for estrogenic activity using rat endometrium lactate dehydrogenase" XP002149426	1,2,4,8, 10-52
A	abstract & ACTA ENDOCRINOL. (COPENHAGEN) (1981), 96(3), 389-93 ,	9
Y	US 3 622 670 A (EDGREN RICHARD A) 23 November 1971 (1971-11-23)	1,2,4,8, 10-52
A	column 1, line 30 - line 39; example G	9
X		1,26-52
	--- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	OJASOO, TIIU ET AL: "Unique steroid congeners for receptor studies" CANCER RES. (1978), 38(11, PT. 2), 4186-98 XP000951497	1,2,4,8, 10-52
A	page 4195; example E12	9
X	page 4194; example E5 page 4193, column 1, paragraph 3	1,26-52
Y	US 3 766 224 A (COOMBS R) 16 October 1973 (1973-10-16)	1,2,5,8, 10-52
A	column 5, line 35 - line 39; example 1	9
Y	EP 0 367 576 A (ENDORECHERCHE INC) 9 May 1990 (1990-05-09)	1,2,5,8, 10-52
A	page 7, line 29 - line 41; example 11	9
Y	US 5 587 496 A (BULL JAMES R ET AL) 24 December 1996 (1996-12-24)	1,2,5,8, 10-52
A	column 1, line 47 - line 50; examples 2-5	9
Y	POIRIER D ET AL: "D-ring alkylamide derivatives of estradiol: effect on ER-binding affinity and antiestrogenic activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 6, no. 21, 5 November 1996 (1996-11-05), pages 2537-2542, XP004135909 ISSN: 0960-894X	1,2,5,8, 10-52
A	page 2540; examples 5-10; table 2	9
Y	US 4 231 946 A (PONSOLD KURT ET AL) 4 November 1980 (1980-11-04)	1,2,5,8, 10-52
A	column 5; examples 1-4; table 2 column 7; table 6	9
Y	DE 42 39 946 A (JENAPHARM GMBH) 1 June 1994 (1994-06-01)	1,2,5,8, 10-52
A	page 3, line 51 - line 53; examples 1,3-6	9
Y	WO 95 01988 A (JENAPHARM GMBH ; SCHWARZ SIGFRID (DE); SIEMANN HANS JOACHIM (DE); H) 19 January 1995 (1995-01-19)	1,2,5,8, 10-52
A	page 6, line 13 - line 14; example J824 figures 1-6	9
Y	WO 95 07925 A (US HEALTH) 23 March 1995 (1995-03-23)	1,2,6, 10-52
A	page 28; example 1357; table 1	9
-/--		

PCT/EP 00/01073

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PETERS R H ET AL: "17-DESOXY ESTROGEN ANALOGUES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 32, no. 7, July 1989 (1989-07), pages 1642-1652, XP002005625 ISSN: 0022-2623 page 1646; examples 8A-D, 8I, 15, 16, 19, 20, 27B, 30, 32; table II	1, 2, 10-23, 26-52
X	US 3 103 524 A (BOWERS ALBERT ET AL) 10 September 1963 (1963-09-10) column 1, line 45 - line 51; examples VI-IX	1, 2, 10, 14, 26-52
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 7, 17 February 1986 (1986-02-17) Columbus, Ohio, US; abstract no. 51013, LI, JISONG ET AL: "Synthesis of 11-substituted estriols" XP002149427 abstract -& "ELEVENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 96-105, 1982-1986, CHEMICAL SUBSTANCES Epoxynaphth-Ethanone" 1986, CHEMICAL ABSTRACTS, COLUMBUS, OHIO, US XP002149423 page 25257CS, column 1, line 30 - line 34 page 25264CS, column 1, line 115 - line 119 & YAOXUE XUEBAO (1985), 20(3), 181-7,	1, 26-52
X	FR 4 339 M (ROUSSEL-UCLAF) 12 September 1966 (1966-09-12) page 1, column 1, paragraph 1; example 1	26-52
X	DE 22 09 244 A (CIBA GEIGY AG) 21 September 1972 (1972-09-21) page 3, paragraph 2	1, 26-52
X	GB 804 789 A (G. D. SEARLE & CO) 26 November 1958 (1958-11-26) page 3, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 2; example 12	1, 2, 26-52
X	DE 20 07 417 A (CIBA AG) 3 September 1970 (1970-09-03) page 1, paragraph 1 - page 2, paragraph 1	1, 26-52
X	DE 20 07 464 A (CIBA AG) 10 September 1970 (1970-09-10) page 1, paragraph 1 - page 2, paragraph 1	1, 23, 26-52
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 449 383 A (BARAN JOHN S) 10 June 1969 (1969-06-10) column 2, paragraph 2; example 7	1,26-52
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 59, no. 7, 30 September 1963 (1963-09-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 7809c, D. L. COOK: "Effects of estrogenic steroids on blood lipids" XP002149428 abstract & DRUGS AFFECTING LIPID METAB. PROC. SYMP. MILAN 1960, 1960, pages 204-211,	1,2, 26-52
X	CH 557 805 A (AYERST MCKENNA & HARRISON) 15 January 1975 (1975-01-15) column 1, paragraph 2; examples 9,10	1,12, 26-52
X	WO 95 13076 A (JENAPHARM GMBH ;DROESCHER PETER (DE); MENZENBACH BERND (DE); PONSO) 18 May 1995 (1995-05-18) page 5; table 1 page 6; table 2	1,10,11, 14,26-52
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 102, no. 9, 4 March 1985 (1985-03-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 74834, TANG, ZHONGMING ET AL: "Structure and antiradiation activity relationship of estradiol derivatives" XP002149429 abstract -& "ELEVENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 96-105, 1982-1986, CHEMICAL SUBSTANCES Epoxynaphth-Ethanone" 1986, CHEMICAL ABSTRACTS, COLUMBUS, OHIO, US XP002149424 page 25264CS, column 1, line 63 - line 66 & YIYAO GONGYE (1984), (8), 10-14,	1,2,52
X	US 4 738 957 A (LAURENT HENRY ET AL) 19 April 1988 (1988-04-19) page 1, line 66 - line 67 column 2 -column 3; tables 1,2	1,23, 26-52
X	US 3 166 473 A (EI MOCHIDA ET AL) 19 January 1965 (1965-01-19) column 1, paragraph 2; examples 3,5 column 2, line 9 - line 15 column 3; table 1	1,23, 26-52

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. onal Application No

PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 592 869 A (KRISTENSSON STEN K ET AL) 3 June 1986 (1986-06-03) column 2, line 3 - line 12 ---	1,23, 26-52
X	DE 26 53 558 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 8 June 1977 (1977-06-08) example 13 ---	1,2
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 11, 15 March 1982 (1982-03-15) Columbus, Ohio, US; abstract no. 80149, POTTIER, J. ET AL: "Differences in the biotransformation of a 17.beta.-hydroxylated steroid, trenbolone acetate, in rat and cow" XP002149430 abstract -& "ELEVENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 96-105, 1982-1986, CHEMICAL SUBSTANCES Epoxynaphth-Ethanone" 1986, CHEMICAL ABSTRACTS, COLUMBUS, OHIO, US XP002149478 page 25199CS, column 3, line 61 - line 63 & XENOBIOTICA (1981), 11(7), 489-500 , ---	1,10,14
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 26, 28 June 1999 (1999-06-28) Columbus, Ohio, US; abstract no. 350751, SHACKLETON, CEDRIC H. L. ET AL: "Equine type estrogens produced by a pregnant woman carrying a Smith-Lemli-Opitz syndrome fetus" XP002149431 abstract & J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. (1999), 84(3), 1157-1159 , ---	1,10,12, 18
P,X	WO 99 51243 A (JENAPHARM GMBH) 14 October 1999 (1999-10-14) claim 2 --- -/--	1,10,11, 14,26,27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. onal Application No
PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 7, 13 August 1984 (1984-08-13) Columbus, Ohio, US; abstract no. 48830, KATZENELLENBOGEN, BENITA S.: "Biology and receptor interactions of estriol and estriol derivatives in vitro and in vivo" XP002149432	1,26
Y	abstract & J. STEROID BIOCHEM. (1984), 20(4B), 1033-7 ,	1,2, 10-23, 26-52
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 25, 20 December 1993 (1993-12-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 271481, RZHEZNIKOV, VLADIMIR M.: "Method of preparing 9.alpha.,11.beta.-dihydroxy steroid 11-nitrates" XP002149433 abstract -& "THIRTEENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 116-125, 1992-1996, CHEMICAL SUBSTANCES, DOC-Ethane, trib..." 1996 , CHEMICAL ABSTRACTS , COLUMBUS OHIO, US XP002149425 23 page 1371, column 2, last paragraph & SU 1 761 760 A (ALL-UNION ONCOLOGICAL RESEARCH CENTER, USSR) 15 September 1992 (1992-09-15)	23
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 58, no. 5, 4 March 1963 (1963-03-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 4789a, ELAINE B. FELDMAN ET AL: "Antitumor, endocrine, and metabolic effects of 16.alpha.-estradiol dipropionate in women with breast cancer" XP002149434	23,26-52
Y	abstract & CANCER, vol. 15, 1962, pages 1073-1075, --- -/-	1,26-52

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

6. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 8 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 11- und 15-Stelle aber nicht in der 7- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R11 und R15 kein Wasserstoffatom darstellen und R7 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

7. Ansprüche: 1,2, 10-52 (teilweise) 9 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 7-, 11- und 15-Stelle aber nicht in der 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R7, R11 und R15 kein Wasserstoffatom darstellen und R17 Wasserstoffatome darstellt), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

8. Ansprüche: 1,2,10-24,26-52 (teilweise)

17-Halo-substituierte-16-hydroxy-estrogen Verbindungen (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R17 ein Halogenatom darstellt), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

9. Ansprüche: 1,2,10-23,26-52 (teilweise)

17-(eventuel fluorinierte)-Alkyl-substituierte-16-hydroxy-estrogen Verbindungen (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R17 ein eventuel fluorinierte Alkylgruppe darstellt), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

10. Ansprüche: 1,2,10-23,26-52 (teilweise)

17-Hydroxy-substituierte-16-hydroxy-estrogen Verbindungen (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R17 eine Hydroxygruppe oder ein ester davon darstellt), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

11. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die auf dem Steroidringsystem nicht weiter substituiert sind

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2779773	A	29-01-1957	KEINE		
GB 823955	A		KEINE		
FR 5099	M	22-05-1967	KEINE		
US 3282786	A	01-11-1966	BE	658459 A	19-07-1965
			CH	428722 A	
			DE	1468901 A	20-11-1969
			FR	3532 M	
			GB	1021390 A	
			IL	21165 A	20-06-1968
			NL	124324 C	
			NL	6500801 A	26-07-1965
CH 538460	A	15-08-1973	KEINE		
CH 537916	A	31-07-1973	KEINE		
US 3622670	A	23-11-1971	KEINE		
US 3766224	A	16-10-1973	KEINE		
EP 0367576	A	09-05-1990	AU	674480 B	19-12-1996
			AU	2498695 A	14-09-1995
			AU	664613 B	23-11-1995
			AU	3873993 A	05-08-1993
			AU	4392989 A	03-05-1990
			CA	2001938 A	30-04-1990
			HU	52114 A	28-06-1990
			JP	2243698 A	27-09-1990
			KR	142881 B	15-07-1998
			PT	92168 A, B	31-05-1990
			US	5631249 A	20-05-1997
			US	5840735 A	24-11-1998
			US	5686437 A	11-11-1997
			US	5686465 A	11-11-1997
			US	5395842 A	07-03-1995
			US	5393785 A	28-02-1995
			US	5204337 A	20-04-1993
			HU	208150 B	30-08-1993
			US	5595985 A	21-01-1997
			US	6110906 A	29-08-2000
			US	5585405 A	17-12-1996
			US	5372996 A	13-12-1994
			US	5364847 A	15-11-1994
US 5587496	A	24-12-1996	DE	4326240 A	09-02-1995
			AT	175418 T	15-01-1999
			AU	674609 B	02-01-1997
			AU	7461094 A	28-02-1995
			CA	2168657 A	09-02-1995
			CN	1128031 A, B	31-07-1996
			CZ	9600267 A	17-07-1996
			DE	69415812 D	18-03-1999
			DE	69415812 T	16-09-1999
			WO	9504070 A	09-02-1995
			EP	0712412 A	22-05-1996

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 3 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 7-Stelle aber nicht in der 11-, 15- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R7 kein Wasserstoffatom darstellt und R11, R15 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

2. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 4 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 11-Stelle aber nicht in der 7-, 15- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R11 kein Wasserstoffatom darstellt und R7, R15 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

3. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 5 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 15-Stelle aber nicht in der 7-, 11- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R15 kein Wasserstoffatom darstellt und R7, R11 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

4. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 6 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 7- und 11-Stelle aber nicht in der 15- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R7 und R11 kein Wasserstoffatom darstellen und R15 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

5. Ansprüche: 1,2,10-52 (teilweise) 7 (insgesamt)

16-Hydroxy-estrogen Verbindungen, die in der 7- und 15-Stelle aber nicht in der 11- oder 17-Stelle weiter substituiert sind (Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R7 und R15 kein Wasserstoffatom darstellen und R11 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur

WEITERE ANGABEN**PCT/ISA/ 210**

(Verbindungen der Formel (I) oder (I') worin R1, R2, R4, R7, R8, R9, R11, R14, R15, R16 und R17 Wasserstoffatome darstellen), ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutische Präparate davon.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2779773 A	29-01-1957	KEINE	
GB 823955 A		KEINE	
FR 5099 M	22-05-1967	KEINE	
US 3282786 A	01-11-1966	BE 658459 A	19-07-1965
		CH 428722 A	
		DE 1468901 A	20-11-1969
		FR 3532 M	
		GB 1021390 A	
		IL 21165 A	20-06-1968
		NL 124324 C	
		NL 6500801 A	26-07-1965
CH 538460 A	15-08-1973	KEINE	
CH 537916 A	31-07-1973	KEINE	
US 3622670 A	23-11-1971	KEINE	
US 3766224 A	16-10-1973	KEINE	
EP 0367576 A	09-05-1990	AU 674480 B	19-12-1996
		AU 2498695 A	14-09-1995
		AU 664613 B	23-11-1995
		AU 3873993 A	05-08-1993
		AU 4392989 A	03-05-1990
		CA 2001938 A	30-04-1990
		HU 52114 A	28-06-1990
		JP 2243698 A	27-09-1990
		KR 142881 B	15-07-1998
		PT 92168 A,B	31-05-1990
		US 5631249 A	20-05-1997
		US 5840735 A	24-11-1998
		US 5686437 A	11-11-1997
		US 5686465 A	11-11-1997
		US 5395842 A	07-03-1995
		US 5393785 A	28-02-1995
		US 5204337 A	20-04-1993
		HU 208150 B	30-08-1993
		US 5595985 A	21-01-1997
		US 6110906 A	29-08-2000
		US 5585405 A	17-12-1996
		US 5372996 A	13-12-1994
		US 5364847 A	15-11-1994
US 5587496 A	24-12-1996	DE 4326240 A	09-02-1995
		AT 175418 T	15-01-1999
		AU 674609 B	02-01-1997
		AU 7461094 A	28-02-1995
		CA 2168657 A	09-02-1995
		CN 1128031 A,B	31-07-1996
		CZ 9600267 A	17-07-1996
		DE 69415812 D	18-03-1999
		DE 69415812 T	16-09-1999
		WO 9504070 A	09-02-1995
		EP 0712412 A	22-05-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5587496 A		FI 960465 A HU 73238 A IL 110530 A JP 9500891 T NO 960425 A NZ 271091 A PL 312792 A SK 13596 A US 5656622 A ZA 9405754 A	01-02-1996 29-07-1996 16-08-1998 28-01-1997 02-04-1996 27-08-1996 13-05-1996 05-03-1997 12-08-1997 15-03-1995
US 4231946 A	04-11-1980	DD 145919 A BE 877197 A BR 7903124 A CA 1134346 A CS 208981 B DE 2911612 A DK 260579 A ES 481985 A FI 792032 A FR 2429797 A GB 2027030 A,B HU 180482 B IT 1164106 B JP 55009071 A NL 7905020 A NO 792162 A SE 7905658 A SU 1087525 A YU 147479 A	14-01-1981 15-10-1979 13-01-1981 26-10-1982 30-10-1981 10-01-1980 29-12-1979 01-07-1980 29-12-1979 25-01-1980 13-02-1980 28-03-1983 08-04-1987 22-01-1980 03-01-1980 02-01-1980 29-12-1979 23-04-1984 31-10-1982
DE 4239946 A	01-06-1994	KEINE	
WO 9501988 A	19-01-1995	DE 4322186 A AT 161542 T AU 6923494 A CN 1102830 A DE 4494826 D DE 59404903 D EP 0707593 A ES 2113106 T GR 3026094 T	12-01-1995 15-01-1998 06-02-1995 24-05-1995 24-07-1997 05-02-1998 24-04-1996 16-04-1998 29-05-1998
WO 9507925 A	23-03-1995	US 5554603 A AT 160573 T AU 700576 B AU 7728494 A DE 69407057 D DE 69407057 T DK 719276 T EP 0719276 A ES 2110258 T GR 3025872 T JP 9505802 T	10-09-1996 15-12-1997 07-01-1999 03-04-1995 08-01-1998 09-04-1998 10-08-1998 03-07-1996 01-02-1998 30-04-1998 10-06-1997
WO 8700175 A	15-01-1987	US 4705783 A AT 68001 T DE 3681786 A	10-11-1987 15-10-1991 07-11-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5587496 A		FI 960465 A	01-02-1996
		HU 73238 A	29-07-1996
		IL 110530 A	16-08-1998
		JP 9500891 T	28-01-1997
		NO 960425 A	02-04-1996
		NZ 271091 A	27-08-1996
		PL 312792 A	13-05-1996
		SK 13596 A	05-03-1997
		US 5656622 A	12-08-1997
		ZA 9405754 A	15-03-1995
US 4231946 A	04-11-1980	DD 145919 A	14-01-1981
		BE 877197 A	15-10-1979
		BR 7903124 A	13-01-1981
		CA 1134346 A	26-10-1982
		CS 208981 B	30-10-1981
		DE 2911612 A	10-01-1980
		DK 260579 A	29-12-1979
		ES 481985 A	01-07-1980
		FI 792032 A	29-12-1979
		FR 2429797 A	25-01-1980
		GB 2027030 A, B	13-02-1980
		HU 180482 B	28-03-1983
		IT 1164106 B	08-04-1987
		JP 55009071 A	22-01-1980
		NL 7905020 A	03-01-1980
		NO 792162 A	02-01-1980
		SE 7905658 A	29-12-1979
		SU 1087525 A	23-04-1984
		YU 147479 A	31-10-1982
DE 4239946 A	01-06-1994	KEINE	
WO 9501988 A	19-01-1995	DE 4322186 A	12-01-1995
		AT 161542 T	15-01-1998
		AU 6923494 A	06-02-1995
		CN 1102830 A	24-05-1995
		DE 4494826 D	24-07-1997
		DE 59404903 D	05-02-1998
		EP 0707593 A	24-04-1996
		ES 2113106 T	16-04-1998
		GR 3026094 T	29-05-1998
WO 9507925 A	23-03-1995	US 5554603 A	10-09-1996
		AT 160573 T	15-12-1997
		AU 700576 B	07-01-1999
		AU 7728494 A	03-04-1995
		DE 69407057 D	08-01-1998
		DE 69407057 T	09-04-1998
		DK 719276 T	10-08-1998
		EP 0719276 A	03-07-1996
		ES 2110258 T	01-02-1998
		GR 3025872 T	30-04-1998
		JP 9505802 T	10-06-1997
WO 8700175 A	15-01-1987	US 4705783 A	10-11-1987
		AT 68001 T	15-10-1991
		DE 3681786 A	07-11-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8700175 A		DE 3681786 D DK 98087 A EP 0227813 A FI 870808 A,B, JP 8016117 B JP 63500101 T NO 870759 A US 4859370 A US RE34136 E	07-11-1991 25-02-1987 08-07-1987 25-02-1987 21-02-1996 14-01-1988 24-02-1987 22-08-1989 01-12-1992
US 4212864 A	15-07-1980	NL 7613248 A BE 861224 A CA 1095895 A CH 637143 A DE 2752695 A DK 522277 A,B, ES 464504 A FR 2373560 A GB 1593515 A IE 46092 B JP 53084957 A SE 7713341 A US 4312864 A US 4307086 A US 4329296 A US 4307087 A	30-05-1978 25-05-1978 17-02-1981 15-07-1983 01-06-1978 27-05-1978 01-09-1978 07-07-1978 15-07-1981 23-02-1983 26-07-1978 27-05-1978 26-01-1982 22-12-1981 11-05-1982 22-12-1981
WO 9807740 A	26-02-1998	DE 19635525 A AU 4552097 A BG 103185 A BR 9711328 A CN 1231670 A CZ 9900579 A EP 0920441 A HU 9903106 A NO 990793 A PL 331863 A SK 18899 A US 5986115 A US 5866560 A	26-02-1998 06-03-1998 30-11-1999 17-08-1999 13-10-1999 11-08-1999 09-06-1999 28-03-2000 20-04-1999 16-08-1999 06-08-1999 16-11-1999 02-02-1999
US 3079408 A		KEINE	
WO 9708188 A	06-03-1997	AU 6840596 A CA 2228803 A EP 0847399 A JP 11511457 T US 6043236 A	19-03-1997 06-03-1997 17-06-1998 05-10-1999 28-03-2000
US 3946052 A	23-03-1976	KEINE	
US 3103524 A	10-09-1963	KEINE	
FR 4339 M		KEINE	
DE 2209244 A	21-09-1972	BE 780172 A FR 2128593 A NL 7202873 A	04-09-1972 20-10-1972 07-09-1972

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8700175 A		DE 3681786 D DK 98087 A EP 0227813 A FI 870808 A,B, JP 8016117 B JP 63500101 T NO 870759 A US 4859370 A US RE34136 E	07-11-1991 25-02-1987 08-07-1987 25-02-1987 21-02-1996 14-01-1988 24-02-1987 22-08-1989 01-12-1992
US 4212864 A	15-07-1980	NL 7613248 A BE 861224 A CA 1095895 A CH 637143 A DE 2752695 A DK 522277 A,B, ES 464504 A FR 2373560 A GB 1593515 A IE 46092 B JP 53084957 A SE 7713341 A US 4312864 A US 4307086 A US 4329296 A US 4307087 A	30-05-1978 25-05-1978 17-02-1981 15-07-1983 01-06-1978 27-05-1978 01-09-1978 07-07-1978 15-07-1981 23-02-1983 26-07-1978 27-05-1978 26-01-1982 22-12-1981 11-05-1982 22-12-1981
WO 9807740 A	26-02-1998	DE 19635525 A AU 4552097 A BG 103185 A BR 9711328 A CN 1231670 A CZ 9900579 A EP 0920441 A HU 9903106 A NO 990793 A PL 331863 A SK 18899 A US 5986115 A US 5866560 A	26-02-1998 06-03-1998 30-11-1999 17-08-1999 13-10-1999 11-08-1999 09-06-1999 28-03-2000 20-04-1999 16-08-1999 06-08-1999 16-11-1999 02-02-1999
US 3079408 A		NONE	
WO 9708188 A	06-03-1997	AU 6840596 A CA 2228803 A EP 0847399 A JP 11511457 T US 6043236 A	19-03-1997 06-03-1997 17-06-1998 05-10-1999 28-03-2000
US 3946052 A	23-03-1976	NONE	
US 3103524 A	10-09-1963	NONE	
FR 4339 M		NONE	
DE 2209244 A	21-09-1972	BE 780172 A FR 2128593 A NL 7202873 A	04-09-1972 20-10-1972 07-09-1972

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5587496 A		FI 960465 A	01-02-1996
		HU 73238 A	29-07-1996
		IL 110530 A	16-08-1998
		JP 9500891 T	28-01-1997
		NO 960425 A	02-04-1996
		NZ 271091 A	27-08-1996
		PL 312792 A	13-05-1996
		SK 13596 A	05-03-1997
		US 5656622 A	12-08-1997
		ZA 9405754 A	15-03-1995
US 4231946 A	04-11-1980	DD 145919 A	14-01-1981
		BE 877197 A	15-10-1979
		BR 7903124 A	13-01-1981
		CA 1134346 A	26-10-1982
		CS 208981 B	30-10-1981
		DE 2911612 A	10-01-1980
		DK 260579 A	29-12-1979
		ES 481985 A	01-07-1980
		FI 792032 A	29-12-1979
		FR 2429797 A	25-01-1980
		GB 2027030 A,B	13-02-1980
		HU 180482 B	28-03-1983
		IT 1164106 B	08-04-1987
		JP 55009071 A	22-01-1980
		NL 7905020 A	03-01-1980
		NO 792162 A	02-01-1980
		SE 7905658 A	29-12-1979
		SU 1087525 A	23-04-1984
		YU 147479 A	31-10-1982
DE 4239946 A	01-06-1994	NONE	
WO 9501988 A	19-01-1995	DE 4322186 A	12-01-1995
		AT 161542 T	15-01-1998
		AU 6923494 A	06-02-1995
		CN 1102830 A	24-05-1995
		DE 4494826 D	24-07-1997
		DE 59404903 D	05-02-1998
		EP 0707593 A	24-04-1996
		ES 2113106 T	16-04-1998
		GR 3026094 T	29-05-1998
WO 9507925 A	23-03-1995	US 5554603 A	10-09-1996
		AT 160573 T	15-12-1997
		AU 700576 B	07-01-1999
		AU 7728494 A	03-04-1995
		DE 69407057 D	08-01-1998
		DE 69407057 T	09-04-1998
		DK 719276 T	10-08-1998
		EP 0719276 A	03-07-1996
		ES 2110258 T	01-02-1998
		GR 3025872 T	30-04-1998
		JP 9505802 T	10-06-1997
WO 8700175 A	15-01-1987	US 4705783 A	10-11-1987
		AT 68001 T	15-10-1991
		DE 3681786 A	07-11-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2209244 A		ZA 7201169 A	29-11-1972
GB 804789 A		NONE	
DE 2007417 A	03-09-1970	AT 292212 B	15-07-1971
		BE 746548 A	26-08-1970
		DE 2008679 A	17-09-1970
		FR 2032447 A	27-11-1970
		FR 2032477 A	27-11-1970
		GB 1302763 A	10-01-1973
		GB 1242194 A	11-08-1971
		NL 7002750 A	31-08-1970
		NL 7002811 A	31-08-1970
		US 3600705 A	17-08-1971
		JP 48040827 B	03-12-1973
DE 2007464 A	10-09-1970	AT 296516 B	15-01-1972
		BE 746549 A	26-08-1970
		FR 2034570 A	11-12-1970
		GB 1235642 A	16-06-1971
		NL 7002752 A	31-08-1970
		AT 295056 B	15-11-1971
US 3449383 A	10-06-1969	NONE	
CH 557805 A	15-01-1975	DE 1768921 A	13-01-1972
		FR 7968 M	01-06-1970
		FR 1585108 A	09-01-1970
		GB 1191816 A	13-05-1970
		NL 6809892 A	15-01-1969
		US 3470159 A	30-09-1969
WO 9513076 A	18-05-1995	DE 4338314 C	30-03-1995
		AU 8104194 A	29-05-1995
		CA 2176370 A	18-05-1995
		EP 0728004 A	28-08-1996
		JP 2845625 B	13-01-1999
		JP 9507470 T	29-07-1997
US 4738957 A	19-04-1988	DE 3510555 A	25-09-1986
		AT 54152 T	15-07-1990
		DE 3672256 D	02-08-1990
		EP 0196268 A	01-10-1986
		JP 1954696 C	28-07-1995
		JP 6080072 B	12-10-1994
		JP 61215400 A	25-09-1986
US 3166473 A	19-01-1965	NONE	
US 4592869 A	03-06-1986	AT 38840 T	15-12-1988
		CA 1244822 A	15-11-1988
		DE 3475308 D	29-12-1988
		EP 0138153 A	24-04-1985
		FI 843964 A,B,	13-04-1985
		HU 37157 A,B	28-11-1985
		IE 58786 B	17-11-1993
		IL 73110 A	29-02-1988
		JP 1985849 C	25-10-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4592869 A		JP 6080690 A	22-03-1994
		JP 7020938 B	08-03-1995
		JP 1849233 C	07-06-1994
		JP 5059920 B	01-09-1993
		JP 60097996 A	31-05-1985
DE 2653558 A	08-06-1977	JP 1379998 C	28-05-1987
		JP 52065259 A	30-05-1977
		JP 61044878 B	04-10-1986
		CA 1076102 A	22-04-1980
		CH 629221 A	15-04-1982
		FR 2332999 A	24-06-1977
		GB 1570597 A	02-07-1980
		US 4082780 A	04-04-1978
WO 9951243 A	14-10-1999	DE 19815060 A	14-10-1999
		AU 2712799 A	25-10-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4592869 A		JP 6080690 A	22-03-1994
		JP 7020938 B	08-03-1995
		JP 1849233 C	07-06-1994
		JP 5059920 B	01-09-1993
		JP 60097996 A	31-05-1985
DE 2653558 A	08-06-1977	JP 1379998 C	28-05-1987
		JP 52065259 A	30-05-1977
		JP 61044878 B	04-10-1986
		CA 1076102 A	22-04-1980
		CH 629221 A	15-04-1982
		FR 2332999 A	24-06-1977
		GB 1570597 A	02-07-1980
WO 9951243 A	14-10-1999	US 4082780 A	04-04-1978
		DE 19815060 A	14-10-1999
		AU 2712799 A	25-10-1999

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **Claims Nos.: 50, 51 (partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

See supplemental sheet

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 19, 8 November 1976 (1976-11-08) Columbus, Ohio, US; abstract no. 143353, FRASER, A. D. ET AL: "Preparation of tritiated substituted estratrienes" XP002149435 abstract & J. LABELLED COMPD. RADIOPHARM. (1976), 12(2), 213-18 ,</p> <p>-----</p>	1

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. August 2000 (17.08.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/47603 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07J 53/00,
I/00, A61K 31/565, C07J 31/00, 41/00, 33/00, 15/00

[DE/DE]: Magdelstieg 132, D-07745 Jena (DE). KOSE-
MUND, Dirk [DE/DE]; Ulan-Bator-Str. 51, D-99091
Erfurt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01073

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Februar 2000 (09.02.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 06 159.9 9. Februar 1999 (09.02.1999) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasis-
ches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 2. August 2001

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 7. September 2001

(15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 36/2001 vom 7. September 2001,
Section II

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 16-HYDROXYESTRATRIENES AS SELECTIVE ESTROGENS

(54) Bezeichnung: 16-HYDROXYESTRATRIENE ALS SELEKTIV WIRKSAME ESTROGENE

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds as pharmaceutical agents which have in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations of the rat prostate than to estrogen receptor preparations of the rat uterus and which preferably have in vivo a preferential effect on bones as compared to the uterus and/or a marked effect with regard to the stimulation of the expression of the 5HT_{2a} receptor and transporter. The invention also relates to the production and to the use in therapy of these compounds and to pharmaceutical administration forms containing said novel compounds. The novel compounds are 16 α and 16 β hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene which carry additional substituents at the steroid backbone and one or more additional double bonds on the B, C and/or D rings.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beschreibt neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostate als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und vorzugsweise in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor und -transporter aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten. Bei den neuen Verbindungen handelt es sich um 16 α - und 16 β -Hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene, die am Steroid-Gerüst weitere Substituenten tragen sowie in den B-, C- und/oder D-Ringen eine oder mehrere zusätzliche Doppelbindungen aufweisen können.

WO 00/47603 A3



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

16-Hydroxyestratriene als selektiv wirksame Estrogene

Feld der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo vorzugsweise eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor und –transporter aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten.

Bei den chemischen Verbindungen handelt es sich um neuartige steroidale gewebeselektive Estrogene.

Hintergrund der Erfindung

Etablierte Estrogentherapien zur Behandlung von hormondefizienzbedingten Beschwerden und die protektive Wirkung von Estrogenen auf Knochen, Gehirn, Gefäß und andere Organsysteme.

Die Effizienz von Estrogenen in der Behandlung von hormondefizienzbedingten Symptomen wie Hitzewallungen, Atrophie von Estrogenzielorganen und Inkontinenz, sowie die erfolgreiche Anwendung von Estrogen-Therapien zur Verhinderung von Knochenmasseverlust bei peri- und postmenopausalen Frauen, ist gut belegt und allgemein akzeptiert (Grady et al.1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). Ebenso ist gut dokumentiert, daß die Estrogensersatztherapie bei postmenopausalen Frauen oder bei Frauen mit anders bedingter ovarieller Dysfunktion, das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen gegenüber nicht estrogenbehandelten Frauen reduziert (Grady et al., loc. cit.).

Neuere Untersuchungen belegen zudem eine protektive Wirkung von Estrogenen gegen neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Alzheimersche Krankheit (Henderson 1997,

Neurology 48 (Suppl 7): S27-S35; Birge 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S36-S41), eine schützende Wirkung auf Gehirnfunktionen, wie Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit (McEwen et al. 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S8-S15; Sherwin 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S21-S26), sowie gegen hormondefizienzbedingte Stimmungsschwankungen (Halbreich 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S16-S20).

Weiterhin hat sich Estrogensersatztherapie als effektiv hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz von Kolonrektalkarzinom erwiesen (Calle EF et al., 1995, J Natl Cancer Inst 87: 517-523).

In der herkömmlichen Estrogen- oder Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy = HRT) werden natürliche Estrogene, wie Estradiol und konjugierte Estrogene aus Pferdeurin entweder allein oder in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt. Anstelle der natürlichen Estrogene können auch durch Veresterung erhaltene Derivate, wie z.B. das 17 β -Estradiol-valerat, eingesetzt werden.

Wegen der stimulierenden Wirkung der verwendeten Estrogene auf das Endometrium, die zu einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos führt (Harlap S 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1980-1992), werden in der Hormonersatztherapie vorzugsweise Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate eingesetzt. Die gestagene Komponente in der Estrogen/Gestagen-Kombination vermeidet eine Hypertrophie des Endometriums, allerdings ist mit der gestagenhaltigen Kombination auch das Auftreten ungewünschter Zwischenblutungen verknüpft.

Eine neue Alternative zu den Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparaten stellen selektive Estrogene dar. Bisher werden unter selektiven Estrogenen solche Verbindungen verstanden, die estrogenartig auf Gehirn, Knochen und Gefäßsystem, aufgrund ihrer antiuterotrophen (d.h. antiestrogenen) Partialwirkung aber nicht proliferativ auf das Endometrium wirken.

Eine Klasse von Substanzen, die das gewünschte Profil eines selektiven Estrogens teilweise erfüllen, sind die sogenannten „Selective Estrogen Receptor Modulators“ (SERM) (R.F. Kauffman, H.U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531-539). Es handelt sich hierbei um Partialagonisten des Estrogenrezeptorsubtyps „ER α “. Dieser Typ von Substanzen ist allerdings ineffektiv hinsichtlich der Therapie akuter postmenopausaler Beschwerden, wie z.B. Hitzewallungen. Als Beispiel für ein SERM sei das kürzlich für die Indikation Osteoporose eingeführte Raloxifen genannt.

Estrogenrezeptor beta (ER β)

Kürzlich wurde der Estrogenrezeptor- β (ER β) als zweiter Subtyp des Estrogenrezeptors entdeckt (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93:5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). Das Expressionsmuster von ER β unterscheidet sich von dem des ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). So überwiegt ER β gegenüber ER α in der Rattenprostata, während in Rattenuterus ER α gegenüber ER β überwiegt. Im Gehirn wurden Areale identifiziert, in denen jeweils nur einer der beiden ER-Subtypen exprimiert wird (Shugrue et al. (1996), Steroids 61: 678-681; Li et al. (1997), Neuroendocrinology 66:63-67). ER β wird u.a. in Arealen exprimiert, denen Bedeutung für kognitive Prozesse und ‚Stimmung‘ zugewiesen wird (Shugrue et al. 1997, J Comparative Neurology 388:507-525).

Molekulare Targets für ER β in diesen Gehirnamaren könnten der 5HT $2a$ -Rezeptor und der Serotonintransporter sein (G. Fink & B.E.H. Sumner 1996 Nature 383:306; B. E.H. Sumner et al. 1999 Molecular Brain Research, in press). Der Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin) ist an der Regulation einer Vielzahl von Prozessen beteiligt, die in der Menopause beeinträchtigt sein können. Insbesondere die Effekte der Menopause auf Stimmung und Kognition werden mit dem serotonergen System in Verbindung gebracht. Estrogensatztherapie hat sich als effektiv hinsichtlich Behandlung dieser Estrogendefizienzbedingten Beschwerden erwiesen, möglicherweise durch Modulation von Serotoninrezeptor- und -Transporterexpression.

Weitere Organsysteme mit vergleichsweise hoher ER β -Expression umfassen den Knochen (Onoe Y et al., 1997, Endocrinology 138:4509-4512), das Gefäßsystem (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), den Urogenitaltrakt (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), den Gastrointestinaltrakt (Campbell-Thopson 1997, BBRC 240: 478-483), sowie die Testis (Mosselmann S et al. 1996 Febs Lett 392 49-53) einschließlich der Spermatozoen (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). Die Gewebeverteilung legt nahe, daß Estrogene über ER β Organfunktionen regulieren. Daß ER β in dieser Hinsicht funktionell ist, ergibt sich auch durch Untersuchungen an ER α - (ERKO) bzw. ER β - (ERKO)-Knockout-Mäusen: Ovariectomie bewirkt Knochenmasseverlust in ERKO-Mäusen, der durch Estrogensubstitution aufgehoben werden kann (Kimbrow et al. 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Ebenso hemmt Estradiol in

Blutgefäßen weiblicher ERKO-Mäuse die Gefäßmedia- und Glattmuskelzellproliferation (Iafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Diese protektiven Wirkungen von Estradiol erfolgen in der ERKO-Maus vermutlich über ER β .

Beobachtungen an BERKO-Mäusen liefern einen Hinweis auf eine Funktion von ER β in Prostata und Blase: bei älteren männlichen Mäusen treten Symptome von Prostata- und Blasenhyperplasie auf (Krege JH et al. 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682). Außerdem weisen weibliche (Lubahn DB et al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90:11162-11166) und männliche ERKO-Mäuse (Hess RA et al. 1997, Nature 390: 509-512) sowie weibliche BERKO-Mäuse (Krege JH, 1998) Fertilitätsstörungen auf. Hierdurch wird die wichtige Funktion von Estrogenen hinsichtlich Aufrechterhaltung von Testis- und Ovarfunktion sowie Fertilität belegt.

Westerlind et al., 1998, beschreiben eine differentielle Wirkung von 16 α -Hydroxyestron auf den Knochen einerseits und Reproduktionsorgane der weiblichen Ratte andererseits (Westerlind et al. 1998, J Bone and Mineral Res 13: 1023-1031).

Eigene Untersuchungen ergaben, daß 16 α -Hydroxyestron 3-fach besser an den humanen Estrogenrezeptor β (ER β), als an den humanen Estrogenrezeptor α (ER α) bindet. Der RBA-Wert der Substanz am Rattenprostataestrogenrezeptor ist 5-fach besser als der RBA-Wert der Substanz am Rattenuterusestrogenrezeptor. Die von Westerlind beschriebene Dissoziation der Substanz ist nach eigenen Erkenntnissen auf ihre Präferenz für ER β im Vergleich zu ER α zurückzuführen.

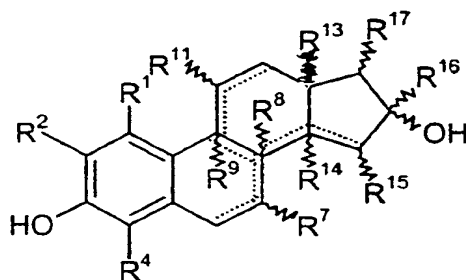
Eine selektive Estrogenwirkung auf bestimmte Zielorgane könnte aufgrund der unterschiedlichen Gewebe- bzw. Organverteilung der beiden Subtypen des ERs durch subtypspezifische Liganden erreicht werden. Substanzen mit Präferenz für ER β verglichen mit ER α im in vitro Rezeptorbindungstest wurden von Kuiper et al. beschrieben (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Eine selektive Wirkung von subtypspezifischen Liganden des Estrogenrezeptors auf estrogensensitive Parameter in vivo wurde bisher nicht gezeigt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, Verbindungen bereitzustellen, die in vitro eine Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die in vivo vorzugsweise eine Dissoziation hinsichtlich Knochen- im Vergleich zur Uteruswirkung aufweisen. Die Verbindungen sollen in vitro eine höhere

Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo vorzugsweise eine höhere Potenz hinsichtlich Protektion gegen hormondenzienz-bedingten Knochenmasseverlust im Vergleich zur uterusstimulierenden Wirkung und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor und -transporter aufweisen.

Im weiteren Sinne soll durch die vorliegende Erfindung eine Struktur-Wirkungsbeziehung zur Verfügung gestellt werden, die den Zugang zu Verbindungen gestattet, die das oben formulierte pharmakologische Profil, bessere estrogene Wirkung am Knochen als am Uterus, besitzen.

Erfindungsgemäß gelöst wird die vorstehende Aufgabe durch die Bereitstellung der 16 α - und 16 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-triene der allgemeinen Formel I



(I)

worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor

ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

- R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- und entweder
- R¹⁴ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom
- und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'} =$ Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ---- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe estrogen-defizienz-bedingter Krankheiten und Zustände.

Gemäß einer Variante der Erfindung werden vorzugsweise Verbindungen der allgemeinen Formel I verwendet,

worin die Reste R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R^1 ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^2 ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^4 ein Fluoratom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^7 ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, eine α oder β -ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^8 ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- R^9 ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R^{11} eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxylgruppe, ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige Methylgruppe, eine α -oder β -ständige Methoxygruppe, ein α -oder β -ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom;
- R^{13} eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;

und entweder

- R^{14} ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom oder eine α -oder β -ständige Methylgruppe

und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R¹⁶ eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Propinyl- oder Trifluormethylgruppe;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine Methylgruppe, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine zusätzliche Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11

bedeuten.

Neben der vorstehenden Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I betrifft die Erfindung auch die Verbindungen der allgemeinen Formel I' selbst. Das sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen der Verbindungen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 β -diol, 16 α -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol sowie 16 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Diese zuletzt genannten Verbindungen sind bereits bekannt; eine selektive estrogene Wirkung und ihre Verwendung im Sinne vorliegender Erfindung ist bisher aber nicht beschrieben.

16 α -Hydroxy-17-Methylen-Estrogene wurden als antientzündlich wirksame und für die Therapie von immunologischen Erkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen, geeignete Verbindungen beschrieben (WO 97/08188).

Eine differenzierte Wirkung von 16 α -Hydroxyestron wurde bereits von Westerling et al. beschrieben, s.o., nicht aber eine differenzierte Wirkung zwischen den Hirnfunktionen und dem Gefäßsystem einerseits und auf den Uterus andererseits.

3,16 α -Dihydroxy-Estratrien wurde bereits von Stack und Gorski als „kurzzeitig wirkendes Estrogen“ beschrieben (Stack, Gorski 1985).

Über eine Verwendung dieser zuletzt genannten Verbindung als selektives Estrogen ist bisher nichts bekannt.

3,16-Dihydroxy-estratriene, die in Position 16 zusätzlich mit einer Ethinylgruppe substituiert sind, wurden im Patent FR 5099 beschrieben. Die 16 β -Ethinyl-verbindung kann als Mittel gegen erhöhte Cholesterinspiegel eingesetzt werden.

In den Verbindungen der allgemeinen Formeln I und I' sowie in den nachstehend beschriebenen Teilstrukturen II und II' kann für ein Halogenatom immer ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomen stehen; ein Fluoratom ist jeweils bevorzugt.

Die Alkoxygruppen in den Verbindungen der allgemeinen Formeln I und I' sowie in den nachstehend beschriebenen Teilstrukturen II und II' können jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Alkylthiogruppen seien beispielsweise die Methylthio-, Ethylthio- und Trifluormethylthiogruppe genannt.

Beim einem Arylrest handelt es sich im Sinne der vorliegenden Erfindung um einen Phenyl-, 1- oder 2-Naphthylrest; der Phenylrest ist bevorzugt.

Wenn nicht ausdrücklich erwähnt, schließt Aryl immer auch einen Heteroarylrest mit ein. Beispiele für einen Heteroarylrest sind der 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, der 2- oder 3-Furyl-, der 2- oder 3-Thienyl-, der 2- oder 3-Pyrrolyl-, der 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, der Pyrazinyl-, der 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder 3- oder 4-Pyridazinylrest.

Als Substituenten für einen Aryl- oder Heteroarylrest seien zum Beispiel ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C₁₋₈-alkyl)- oder Di(C₁₋₈-alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, erwähnt.

Als Vertreter für gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl zu nennen; Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl sind bevorzugt.

Die Alkylgruppen können teilweise oder vollständig fluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen oder C₁-C₄-Alkoxygruppen.

Als perfluorierte Alkylgruppen seien beispielsweise Trifluormethyl, Pentafluorethyl und Nonafluorbutyl genannt. Vertreter der teilweise fluorierten Alkylgruppen sind zum Beispiel 2,2,2-Trifluorethyl, 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl, 9,9,9,8,8,7,7,6,6-Nonafluorhexyl etc..

Für die halogensubstituierte 14,15-Methylengruppe kann Monochlormethylen, Monofluormethylen oder Difluormethylen stehen.

Weitere Varianten der Erfindung sehen eine oder mehrere konjugierte Doppelbindungen in den Ringen B, C und D des Estratrien-Gerüsts vor:

Eine Doppelbindung zwischen den C-Atomen 6 und 7 oder zwischen den C-Atomen 7 und 8 oder zwischen den C-Atomen 8 und 9 oder zwischen den C-Atomen 9 und 11 oder zwischen den C-Atomen 8 und 14 oder zwischen den C-Atomen 14 und 15 oder Doppelbindungen zwischen den C-Atomen 6 und 7 sowie den C-Atomen 8 und 9 oder zwischen den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 11 und 12 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9, den C-Atomen 11 und 12 sowie den C-Atomen 14 und 15.

Eine oder beide Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3 und 16 können mit einer aliphatischen, gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₁₄-Mono- oder Polycarbonsäure oder einer aromatischen Carbonsäure oder mit einer α - oder β -Aminosäure verestert sein.

Als derartige Carbonsäuren zur Veresterung kommen beispielsweise in Betracht:

Monocarbonsäuren: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Pivalinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Acrylsäure, Propiolsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Isocrotonsäure, Ölsäure, Elaidinsäure.

Dicarbonsäuren: Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Muconsäure, Citraconsäure, Mesaconsäure.

Aromatische Carbonsäuren: Benzoesäure, Phthalsäure, Isophthalsäure, Terephthalsäure, Naphthoesäure, o-, m- und p-Toluylsäure, Hydratropasäure, Atropasäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure.

Als Aminosäuren kommen die dem Fachmann hinlänglich bekannten Vertreter dieser Substanzklasse in Frage, beispielsweise Alanin, β -Alanin, Arginin, Cystein, Cystin, Glycin, Histidin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Prolin etc..

Die 16-Oxy-funktion in den erfindungsgemäßen Verbindungen und in den nachstehend beschriebenen Strukturteilen kann sowohl in der α - als auch in der β -Position stehen.

Eine Variante der Erfindung sieht vor, daß in den Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie in den Strukturteilen der Formel II'

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung bedeutet in den Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie in den Strukturteilen der Formel II'

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige

Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

Eine weitere Ausgestaltung für die Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie die Strukturteile der Formel II' sieht vor, daß

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen -NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten

In einer anderen Variante der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II' bedeuten

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

In einer anderen Variante der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II' stehen für

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie für

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und für

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II' stehen für

- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie für
- R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und für

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

Es besteht auch die Ausgestaltungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II', worin

- R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituiertes Aryl- oder Heteroarylrest,
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten

In den vorstehend angeführten Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie der Teilstrukturen der allgemeinen Formel II' stehen vorzugsweise für

R⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, eine α -oder β -ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxylgruppe, ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige Methylgruppe, eine α -oder β -ständige Methoxygruppe, ein α -oder β -ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind die nachstehenden Verbindungen

14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

14 β ,15 β -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

14 β , 15 β -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18 α -Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18 α -Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol.
14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β ,15 β -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β , 15 β -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,

18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Trifluormethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Pentafluorethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
7β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
7β-Cyanomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15α-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15α-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15α-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15α-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15α-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15α-*i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15α-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15α-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15α-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15α-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15α-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15α-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15α-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15α-*i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15α-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15α-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15β-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15β-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15β-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15β-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15β-*i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
15β-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15β-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15β-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15β-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β- *i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
15β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
14α,15α-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol,
7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol,
11β-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
11β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
7α-Phenyl-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol
17β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-
diol,
18a-Homo-14α,15α-methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-
diol.
14α,15α-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,
7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,
7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol,
7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol,
11β-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
11β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
7α-Phenyl-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol
17β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-cstra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -
diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -
diol,
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β - *i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Vinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Vinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

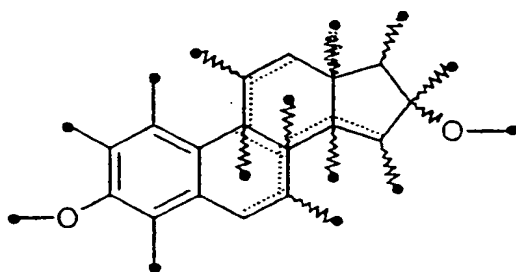
9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α ,11 β -Dimethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α ,11 β -Dimethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α ,11 β -Dimethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α ,11 β -Dimethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
16 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
16 α -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-16 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-16 α -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-16 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-16 α -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-16 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-16 α -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-16 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-16 α -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

und von diesen wiederum insbesondere die Verbindungen

7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

7 β -Ethyl-estra-1.3.5(10)-trien-3,16 β -diol

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung des Strukturteils der Formel II

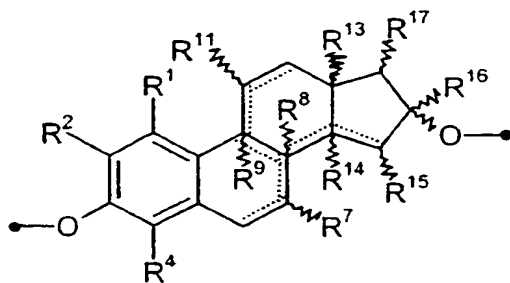


(II)

als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

Die möglichen Substituenten an den Kohlenstoffatomen 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15 und 17 können jeweils in der α - oder β -Position stehen. Die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D stehen für eine oder mehrere mögliche Doppelbindungen zwischen den entsprechenden Kohlenstoffatomen.

Vorzugsweise betrifft die vorliegende Erfindung solche Strukturteile der allgemeinen Formel II'



(II')

worin die Reste R^{1'} bis R^{17'} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ ein α - oder β -ständiges Halogenatom, eine α - oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α - oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;
- R⁹ ein α - oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α - oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α - oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercapto-Gruppe, ein α - oder β -ständiges Halogenatom, eine α - oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α - oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder

ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R^{13'} eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R^{14'} eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

R^{15'} ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R^{14'} und R^{15'} gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R^{16'} eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R^{17'} ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ---- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten.

In der vorliegenden Patentanmeldung werden neuartige Strukturen für selektive Estrogene beschrieben, die in vitro Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die vorzugsweise in vivo eine Dissoziation hinsichtlich Knochen- im Vergleich zu Uteruswirkung aufweisen: über einen breiten Dosisbereich wirken die Substanzen knochenprotektiv ohne den Uterus zu stimulieren. Im gleichen Dosisbereich ist ihre Leberwirkung gering. Die Substanzen üben außerdem estrogenartige Wirkung auf das Gefäßsystem und Gehirnfunktionen aus.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die nachstehenden Indikationen.

Die Verbindungen können, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, für die folgenden Indikationen eingesetzt werden.

Die im vorliegenden Patent beschriebenen neuartigen selektiven Estrogene können als Einzelkomponente in pharmazeutischen Zubereitungen oder in Kombination insbesondere mit Antiöstrogenen oder Gestagenen eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist die Kombination der selektiven Estrogene mit ER α -selektiven Antiöstrogenen, oder mit Antiöstrogenen, die peripherselektiv wirksam sind, d.h. die die Bluthirnschranke nicht passieren.

Die Substanzen und die sie enthaltenden Pharmaka sind besonders geeignet für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden insbesondere Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie, hormondenzienzbefingte Gemütkerkrankungen. Ebenso sind die Substanzen für die Hormonsubstitution und die Therapie von hormondenzienzbefingten Beschwerden bei

chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion geeignet. Hierzu gehört auch die Vorbeugung gegen den Knochenmasseverlust bei postmenopausalen Frauen, bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten behandelt wurden.

Die Verbindungen sind auch zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d.h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatz-Therapie (HRT), und zwar sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung, weiterhin zur Behandlung der mit einer Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden sowie zur Behandlung der Akne geeignet.

Die Substanzen sind außerdem zur Prophylaxe gegen hormondenzienbedingten Knochenmasseverlust und Osteoporose, zur Vorbeugung gegen Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose, zur Hemmung der Proliferation der arteriellen Glattnuskelzellen, zur Behandlung des primären pulmonaren Bluthochdrucks und zur Vorbeugung gegen hormondenzienbedingte neurodegenerative Erkrankungen, wie Alzheimersche Krankheit, sowie hormondenzienbedingte Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit, einsetzbar.

Weiterhin sind die Substanzen zur Behandlung von entzündlichen und Erkrankungen des Immunsystems, insbesondere Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis, einsetzbar.

Außerdem können die Verbindungen zur Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen und prostatischer Erkrankungen Verwendung finden..

Die Verbindungen können auch in Kombination mit dem natürlichen Vitamin D3 oder mit Calcitriol-Analoga für den Knochenaufbau oder als unterstützende Therapie zu Therapien, welche einen Knochenmassenverlust verursachen (beispielsweise eine Therapie mit Glucocorticoiden, Chemotherapie) eingesetzt werden.

Schließlich können die Verbindungen der allgemeinen Formel I in Verbindung mit Progesteronrezeptor-Antagonisten verwendet werden, und zwar insbesondere zur Verwendung in der Hormonersatz-Therapie und zur Behandlung gynäkologischer Störungen.

Ein therapeutisches Produkt, enthaltend ein Estrogen und ein reines Antiestrogen für gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Anwendung für die selektive Estrogentherapie perimenopausaler oder postmenopausaler Zustände ist bereits in der EP-A 0 346 014 beschrieben.

Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 µg/kg - 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,04 µg/kg - 1 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.

Beim Menschen entspricht dies einer Dosis von 0,8 µg bis 800 mg, vorzugsweise 3,2 µg bis 80 mg, täglich.

Eine Dosiseinheit enthält erfindungsgemäß 1,6 µg bis 200 mg einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Säureadditionssalze sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Säureadditionssalze, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche infrage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1971.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw. infrage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsaamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Für die Herstellung von mit aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I beladenen Intravaginal- (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z.B. Pessare, Spiralen, IUSs, Mirena®) für die lokale Verabreichung eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylenvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinclathrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten von diesen umgesetzt (PCT/EP95/02656).

Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch mit Liposomen verkapselt werden.

Methoden

Estrogenrezeptorbindungsstudien

Die Bindungsaffinität der neuen selektiven Estrogene wurde in Konkurrenzexperimenten unter Verwendung von ^3H -Estradiol als Ligand an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus getestet. Die Präparation des Prostatacytosols und der Estrogenrezeptortest mit dem Prostatacytosol wurde, wie von Testas et al. (1981) beschrieben, durchgeführt (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: 1287-1289).

Die Präparation von Rattenuteruscytosol, sowie der Rezeptortest mit dem ER-haltigen Cytosol wurden prinzipiell durchgeführt wie von Stack und Gorski, 1985, beschrieben (Stack, Gorski 1985, Endocrinology 117, 2024-2032) mit einigen Modifikationen wie bei Fuhrmann et al. (1995) beschrieben (Fuhrmann U. et al. 1995, Contraception 51: 45-52).

Die im vorliegenden Patent beschriebenen Substanzen weisen höhere Bindungsaffinität zu Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als zu Estrogenrezeptor aus Rattenuterus auf. Dabei wird davon ausgegangen, daß $\text{ER}\beta$ gegenüber $\text{ER}\alpha$ in der Rattenprostata, in Rattenuterus $\text{ER}\alpha$ gegenüber $\text{ER}\beta$ überwiegt. Tabelle 1 zeigt, daß das Verhältnis der Bindung an Prostata- und Uterusrezeptor qualitativ mit dem Quotient der relativen Bindungsaffinität (RBA) an humanen $\text{ER}\beta$ und $\text{ER}\alpha$ von Ratte (nach Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870) übereinstimmt (Tabelle 1).

Weiterhin wurde die Prädiktivität des 'Prostata-ER versus Uterus-ER-Testsystems' hinsichtlich gewebe selektiver Wirkung durch in vivo Untersuchungen bestätigt. Substanzen mit Präferenz für Prostata-ER sind in vivo hinsichtlich Knochen- und Uteruswirkung zugunsten der Wirkung am Knochen dissoziiert (Tabelle 2).

Knochenuntersuchungen

3 Monate alte weibliche Ratten werden ovariectomiert und unmittelbar nach der Operation 28 Tage lang 1mal täglich mit der Testverbindung behandelt. Die Applikation erfolgt subcutan in Arachisöl/Ethanol. Die Tiere werden am Tag nach der letzten Applikation getötet und Tibia sowie die Uteri entnommen. Die Uteri werden gewogen, fixiert und für histologische Untersuchungen aufgearbeitet. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgt ex vivo an präparierten Langknochen mittels pQCT (Quantitative Computertomographie). Die

Messungen werden im Abstand von 4 - 6 mm vom Gelenkkopf der proximalen Tibia durchgeführt.

Durch die Ovariectomie vermindert sich die Dichte des trabekulären Knochens im gemessenen Bereich von ca. 400 mg Ca²⁺/cm³ auf ca. 300 mg Ca²⁺/cm³. Durch die Behandlung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß vorliegender Erfindung wird der Abbau der Knochendichte verhindert bzw. gehemmt. Gemessen wurde die Knochendichte an der proximalen Tibia.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse für die erfindungsgemäß zu verwendende Verbindung Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol sowie für die Verbindungen der Beispiele 3, 4, 9, 10 und die Verbindungen 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol und 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

Sie zeigen eine höhere Bindungsaffinität am Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als am Estrogenrezeptor aus Rattenuterus; für die Verbindung Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol ER(RBA) Rattenprostata = 50 und ER(RBA) Rattenuterus = 9. In vivo spiegelt sich dies in den stark unterschiedlichen Mengen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol wider, die eine 50%ige Knochenprotektion [3 μ g/Tier] bzw. eine 50%ige Uterusstimulation [30 μ g/Tier] bewirken, bezogen auf den Knochenmasseverlust, der in ovariectomierten, unbehandelten weiblichen Ratten 28 Tage nach der Ovariectomie im Unterschied zu sham-operierten, intakten Tieren meßbar ist.

Die Gefäßwirkung der erfindungsgemäßen Estrogene wird im Modell der ApoE-Knockout-Maus, wie von R. Elhage et al., 1997, beschrieben, ermittelt (Elhage R. et al. 1997, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 17: 2679-2684).

Zum Nachweis der Wirkung von Estrogenen auf die Gehirnfunktion wird die Oxytozinrezeptor mRNA-Expression als Surrogatparameter verwendet (Hrabovszky E et al. 1998, Endocrinology 1339: 2600-2604). Ovariectomierte Ratten werden über 7 Tage mit der Testsubstanz oder Vehikel behandelt (Applikation: subkutan oder oral, 6-mal täglich). Am Tag 7 nach der ersten Applikation werden die Tiere dekapitiert, das Uterusgewicht wird bestimmt und der Oxytozinrezeptor mRNA Spiegel wird mittels in situ Hybridisierung an

geeigneten Gehirnschnitten untersucht. Es werden die ED₅₀-Werte hinsichtlich Stimulierung von Uteruswachstum und Induktion der Oxytozinrezeptor mRNA bestimmt.

Eine andere Möglichkeit, die dissoziierte Estrogenwirkung der erfindungsgemäßen Substanzen *in vivo* nachzuweisen, besteht darin, nach Einmalapplikation der Substanzen bei Ratten Effekte auf die Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor- und Serotonintransporter-Protein- und mRNA-Level in ER β -reichen Gehirnarealen zuvermessen. Vergleichend zum Effekt auf Serotoninrezeptor- und Transporterexpression wird der Effekt auf die LH-Sekretion gemessen. Substanzen mit höherer Bindung an den Rattenprosta- verglichen mit dem Rattcnuterusestrogenrezeptor sind potenter hinsichtlich Erhöhung der Expression von Serotoninrezeptor- und transporter, im Vergleich zu ihrem positiven Effekt auf die LH-Ausschüttung. Die Dichte von Serotoninrezeptor und -Transporter wird an Gehirnschnitten mittels radioaktiver Liganden, die entsprechende mRNA mittels *in situ* Hybridisierung bestimmt. Die Methode ist in der Literatur beschrieben: G. Fink & B.E.H. Sumner 1996 Nature 383:306; B. E.H. Sumner et al. 1999 Molecular Brain Research.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, d.h. modifizierten/substituierten Derivaten der Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -diole, finden vor allem zwei generell anwendbare Synthesestrategien Verwendung.

Einerseits lassen sich insbesondere 3,16-geschützte Abkömmlinge der Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -diole, gegebenenfalls aber auch die freien Diole, für Modifikationen an einzelnen Positionen des Gerüsts einsetzen.

Die Synthese von 11-Nitratester stellt ein typisches Beispiel dar. Ausgangspunkt bildet das bekannte Diacetat von Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (J. Biol. Chem. 1955, 213, 343), das nach einer Methode von Sykes et al. (Tetrahedron Letters 1971, 3393) zunächst in den Positionen C(9), C(11) oxidiert wird. Die reduktive Entfernung der benzyllischen C(9)-Hydroxylgruppe liefert bereits den als Diacetat geschützten 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,11 β ,16 β -triol. Aus einer Inversion der C(16)-Hydroxylgruppe resultiert dann nach Verseifung der epimere 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Das soeben skizzierte Syntheschema ist aber auch in der Umkehr zu durchlaufen, wenn man das

Diacetat des Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diols als Ausgangspunkt wählt. Auf diese Weise ergibt sich der 11-Nitratester in der 16 α -Hydroxyreihe zuerst. Weitere Verbindungen, die aus Zwischenprodukten resultieren, wie z.B. die 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,9,11 β -16 ξ -tetraol werden nach Abspaltung der Schutzgruppen an C(3), C(16) ebenfalls gewonnen.

Andererseits bieten entsprechend modifizierte Estronanaloge, die in großer Zahl auf bekannten Wegen (charakteristische aber nicht einschränkende Syntheseverfahren, die zur Schaffung repräsentativer Substitutionsmuster am Estrongerüst, auch in Kombination zu mehreren Substituenten, nützlich sind, finden sich etwa in: C(1) J. Chem. Soc. (C)1968, 2915; C(7) Steroids 54, 1989, 71; C(8 α) Tetrahedron Letters 1991, 743; C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; Tetrahedron 1969, 25, 4011; J. Org. Chem. 1970, 35, 468; C(11) J. Steroid Biochem. 31, 1988, 549; Tetrahedron 33, 1977, 609 und J. Org. Chem. 60, 1995, 5316; C(9) DE-OS 2035879; J. Chem. Soc. Perk. 1 1973, 2095; C(15) J. Chem. Soc. Perk.1 1996, 1269.; C(13 α) Mendeleev Commun. 1994, 187; C(14 β) Z. Chem. 23, 1983, 410 erhalten werden können, durch Transposition der Sauerstofffunktionalität (Z. Chem. 1970, 221) von C(17) nach C(16) einen flexiblen Zugang zu den erfindungsgemäßen Verbindungen. Aber auch neuartige Derivate des Estrons sind hierzu geeignet.

Bei der Einführung eines Substituenten in der Position 7 des Steroidgerüsts entstehen meist Gemische der 7 α - und 7 β -Stellungsisomeren. Diese lassen sich nach dem Fachmann geläufigen Methoden, beispielsweise chromatographisch, in die einzelnen Isomere auftrennen.

Für den Fall des C(3)-Methylethers von 8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-17-on (Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 561) wird eine ausführliche exemplarische Beschreibung angegeben. Nach Überführung des Ketons in ein Sulfonylhydrazon, im einfachsten Falle durch Umsetzung mit Phenylsulfonylhydrazid, erfolgt in einer Abbaureaktion die Bildung des C(16)-C(17) Olefins (Z. Chem. 1970, 10, 221-2; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973-81), an das in regio/stereokontrollierter Weise Hypobromid angelagert wird. Reduktive Dehalogenierung und Entfernung der Schutzgruppe an C(3) ergeben den 16 β -Alkohol, der nach bekannten Methoden in das 16 α -Epimer überführt werden kann.

Eine weitere Variante für die Einführung der Hydroxylgruppe an C-Atom 16 besteht in der Hydroborierung der 16(17)-Doppelbindung mit sterisch anspruchsvollen Boranen. Von dieser Reaktion ist bekannt, daß sie zu 16-oxygenierten Produkten führt (Indian J. Chem. 1971, 9,

287-8). Dementsprechend ergibt die Umsetzung von 3-Methoxyestra-1,3,5(10),16-tetraen und 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan nach der Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid 16 α -Hydroxyestratriene. In untergeordnetem Maße werden bei dieser Reaktion die epimeren 16 β -Hydroxysterioide gebildet. Nach der Spaltung der 3-Methoxygruppe werden Estra-1,3,5(10)-3,16 α -diole erhalten. Durch Inversion der Konfiguration an C-Atom 16, z. B. durch Mitsunobu-Reaktion (Synthesis 1980, 1), werden wiederum die 16 β -Hydroxyestratriene erhalten.

Die breite Anwendbarkeit der soeben skizzierten Synthesewege wird an weiteren Beispielen, so etwa für 3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on (Helv. Chim. Acta 1967, 281) oder 1,3-Dimethoxy-1,3,5(10)-trien-17-on (J. Org. Chem. 1967, 32, 4078) demonstriert.

Die Herstellung der zentralen C(16)-C(17) olefinischen Zwischenstufen ist nicht auf die Arylsulfonylhydrazon-Methode beschränkt. Für den Fall, daß Substituenten am Steroidgerüst mit den basischen Reaktionsbedingungen der Olefinierung nicht verträglich sind, kommen andere Verfahren, insbesondere die Überführung der C(17) Ketone in Vinyljodide (Tetrahedron 1988,147) oder Enoltriflate (Tetrahedron Letters 1984, 4821) und deren nachfolgende Reduktion als Alternative infrage.

Wählt man einen Syntheseweg über C(16)-Keto-Derivate, die anschließend in die C(16)b- bzw. durch Inversion in die C(16)a-Alkohole überführt werden, so stehen auch die Möglichkeiten zur C(17)- \rightarrow C(16)-Ketotransposition zur Auswahl. Für ein konkretes Beispiel sei auf J. Chem. Soc. Perk. 1, 1976, 1350 verwiesen.

Die Einführung von Fluoratomen an den Kohlenstoffatomen 15 und 17 der erfindungsgemäßen 16-Hydroxyestratriene ist durch Hydroborierung von 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen bzw. 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen mit sterisch anspruchsvollen Boranen und Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid möglich. Die Synthese von 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen kann beispielsweise aus 15-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-onen erfolgen. Zunächst muß die sekundäre Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 15 durch ein Fluoratom substituiert werden. Dazu wird beispielsweise das nach US-PS 3375174 zugängliche 15 α -Hydroxyestron mit bekannten Verfahren in 15 β -Fluorestron überführt, indem man mit Diethylaminoschwefeltrifluorid umsetzt oder das entsprechende 15 α -Mesylat mit Tetra-n-butylammoniumfluorid zur Reaktion bringt (J. Chem. Res.(M) 1979, 4728-55).

Die so zugänglichen 15 β -Fluorestra-1,3,5(10)-trien-17-one werden in Tosylhydrazone überführt. Die Bamford-Stevens-Reaktion der 15-fluorierten Tosylhydrazone ergibt die zur Einführung der 16-Hydroxylgruppe benötigten 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraene. Die zur Synthese von 17-fluorierten 16-Hydroxyestratrienen notwendigen 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraene sind nach etablierten Verfahren zugänglich. Entsprechende Ketone lassen sich durch Reaktion mit Schwefeltetrafluorid (J. Org. Chem. 1971, 36, 818-20) oder Dialkylaminoschwefeltrifluoriden, wie Diethylaminoschwefeltrifluorid (US-PS 3976691), in geminale Difluoride überführen. Aus diesen geminalen Difluoriden kann durch Erhitzen mit Aluminiumoxid in einem inerten Lösungsmittel gemäß US-PS 3413321 Fluorwasserstoff eliminiert werden, wobei Fluorolefine erhalten werden. Derartige Fluorolefine sind außerdem direkt aus Ketonen erhältlich, wenn diese mit Diethylaminoschwefeltrifluorid in polaren Lösungsmitteln unter Zusatz von starken Säuren, z. B. rauchende Schwefelsäure, zur Reaktion gebracht werden (US-PS 4212815). Das in der US-PS 3413321 beschriebene 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol kann nach der Umsetzung mit einem sterisch anspruchsvollen Boran und nachfolgender Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid in ein 17 β -Fluorestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -ol überführt werden.

Als weitere Modifikation kann die Einführung von Doppelbindungen nützlich sein. Neben ihrer pharmakologischen Bedeutung als selektive Estrogene im Sinne vorliegender Erfindung stellen diese ungesättigten Derivate wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese neuartiger 16-Hydroxyestra-1,3,5(10)-triene dar. Nachfolgend ist die Vorgehensweise zur Einführung einer 9(11)-Doppelbindung erläutert: A-Ring-aromatische Steroide werden durch Dimethyldioxiran in die 9 α -Hydroxysterioide überführt; deren Dehydratisierung führt zu Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenen (Tetrahedron 1994, 50, 10709-20)-. Durch Einwirkung von *in-situ*-erzeugtem Dimethyldioxiran auf 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat kann die entsprechende 9 α -Hydroxyverbindung hergestellt werden. Die Dehydratisierung dieses tertiären Alkoholes führt zu 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetat. Nach der Verseifung erhält man 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden wie in den Beispielen beschrieben hergestellt. Durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung homologer Reagenzien zu den in den Beispielen beschriebenen Reagenzien lassen sich weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

Veretherung und/oder Veresterung freier Hydroxygruppen erfolgt nach dem Fachmann gängigen Methoden.

Beispiel 1**8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol****3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazon**

Eine Suspension von 5,68 g (20 mmol) 3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 4,30 g (25 mmol) Benzolsulfonsäurehydrazid in 70 ml Ethanol versetzt man mit 3 Tropfen konzentrierter Salzsäure und läßt anschließend bei 80-90 °C Badtemperatur drei Stunden unter kräftigem Rühren reagieren. Nach Abkühlen der Reaktionslösung saugt man das ausgefallene Produkt ab, wäscht mit wenig kaltem Ethanol nach und trocknet das Hydrazon im Vakuum. Man erhält 8,10 g (92 %) Produkt, das bei 183-185 °C schmilzt.

3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen

Eine Suspension von 8,10 g (18,5 mmol) des oben beschriebenen Hydrazons in 140 ml trockenem Ether kühlt man im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß (Argonatmosphäre) auf 0 °C ab und versetzt tropfenweise mit 36 ml Methyllithium (57 mmol) in Ether. Nach erfolgter Zugabe entfernt man das Kältebad und rührt noch 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0 °C und versetzt unter kräftigem Rühren vorsichtig mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (30 ml). Diese Mischung wird mit Essigester versetzt, die organische Phase mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/Essigester, 95:5). Man erhält 3,60 g (72 %) Produkt.

17 α -Brom-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Man bringt 3,40 g (12,67 mmol) des Olefins in 75 ml Dimethylsulfoxid in Lösung, versetzt anschließend mit 5 ml Wasser und gibt unter kräftigem Rühren 2,80 g N-Bromsuccinimid (15,75 mmol) in einer Portion zu. Zur Aufarbeitung nach 4,5 Stunden Reaktion bei Raumtemperatur gießt man die Reaktionslösung auf Wasser, extrahiert mit Essigester (300 ml), wäscht

die organische Phase zunächst mit Wasser, dann mit Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Toluol/Aceton, 9:1), Ausbeute 3,50 g (75%) als Öl.

3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Eine Lösung von 3,50 g (9,60 mmol) 17 α -Brom-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol, 3,50 g (12,03 mmol) Tributylzinnhydrid und 50 mg Azobisisobutyronitril in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran erhitzt man unter Rühren in einer Argonatmosphäre 2 Stunden lang am Rückfluß. Zur Aufarbeitung läßt man abkühlen, engt am Rotavapor im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Essigester (300 ml) auf. Nach Waschen der organischen Phase mit wässriger Salzsäure, Wasser und Sole wird über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Essigester, 9:1), Ausbeute 2,70 g (98 %).

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (1)

Eine Lösung von 1,10 g (3,80 mmol) des Methylethers in 35 ml Diisobutylaluminium/Toluol (1,2 molare Lösung) wird unter einer Argonatmosphäre bei Ausschluß von Feuchtigkeit 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch im Eisbad ab und versetzt unter Rühren vorsichtig mit Essigester/Wasser. Den entstehenden Niederschlag trennt man durch Filtration ab, wäscht gründlich mit Essigester nach und konzentriert die organische Phase im Vakuum. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 679 mg (65 %), Schmelzpunkt 181-182 °C, Drehwert $[\alpha]_D +13,6^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 2

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Zu einer Mischung aus 1,50 g (5,24 mmol) 3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol, 2,06 g (7,85 mmol) Triphenylphosphin und 0,3 ml Ameisensäure in 10 ml Toluol tropft man unter Rühren 1,22 ml (7,85 mmol) Azodicarbonsäurediethylester gelöst in 2 ml Toluol langsam zu. Anschließend läßt man zwei Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Zur Aufarbeitung nimmt man in Essigester (300 ml) auf, wäscht die organische Phase mit Wasser/Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/ Aceton, Gradient bis 4:1). Man erhält 1,40 g 16 α -Formiat, das zur Verseifung in 50 ml 3 %iger methanolischer Kalilauge gelöst wird. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur versetzt man mit wässriger Salzsäure, nimmt in Essigester (300 ml) auf, wäscht die organische Phase mit Wasser/Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/ Essigester, Gradient bis 7:3), Ausbeute 940 mg (63 %).

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (2)

Eine Lösung von 740 mg (2,58 mmol) Methylether in 25 ml Diisobutylaluminium/Toluol (1,2 molare Lösung) wird in einer Argonatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden am Rückfluß erhitzt (130 °C Badtemperatur). Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch im Eisbad ab und versetzt vorsichtig mit Essigester/Wasser. Den Niederschlag trennt man durch Filtration ab, wäscht gründlich mit Essigester nach und konzentriert die organische Phase im Vakuum. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 323 mg (46 %), Schmelzpunkt 239-240 °C, Drehwert $[\alpha]_D +19,8^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 3

7 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazon

Aus 4,70 g (15,75 mmol) 3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on ergaben sich 4,70 g (66 %) des entsprechenden Phenylsulfonylhydrazons, das beim Abkühlen der Reaktionsmischung auskristallisierte, Schmelzpunkt 167-170 °C.

3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10),16-tetraen

Aus der Olefinierung von 4,40 g (9,72 mmol) Phenylsulfonylhydrazon resultierten 2,35 g (85 %) Olefin, das aus Ethanol in weißen Schuppen nach Chromatografie an Kieselgel (Hexan/Essigester, 9:1) kristallisierte, Schmelzpunkt 114-116 °C.

17 α -Brom-3-methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Die Bromhydrinbildung mit 2,00 g (7,08 mmol) Olefin erbrachte 2,14 g (80 %) Addukt, Schmelzpunkt 145-146 °C (Ether/Pentan), unter Zersetzung.

3-Methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Aus 1,94 g (5,12 mmol) Bromid wurden durch reduktive Dehalogenierung 1,40 g (91 %) Produkt, amorph, gewonnen.

7 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (3)

Die Spaltung von 1,40 g (4,66 mmol) Methylether lieferte 1,25 g (92 %) des Diols, dessen Schmelzpunkt bei 209-210 °C (Aceton/Hexan) lag, $[\alpha]_D +73,8^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

Beispiel 4**7 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (4)**

Aus 0,74 g (2,58 mmol) 3,16 β -Diol konnten durch Epimerisierung/Verseifung an C(16) 0,434 g (59 %) des 16 α -Derivates erhalten werden, Schmelzpunkt 217-219 °C (Aceton/Hexan), $[\alpha]_D +84,4^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 5**1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol****1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazon**

3,14 g (10 mmol) 1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on ergaben nach der allgemeinen Vorschrift zur Hydrazonbildung 4,0 g (85 %) des 17-Benzolsulfonsäurehydrazons, das aus der ethanolischen Reaktionslösung auskristallisierte, Schmelzpunkt 200-202 °C.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10),16-tetraen

Die Olefinierung von 4,0 g (8,54 mmol) Hydrazon resultierte in 1,96 g (76 %) Tetraen, das nach Chromatografie aus Ethanol umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 109-111 °C.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-16 β -ol

Aus 1,50 g (5,03 mmol) des Olefins wurden durch Bromhydrin-Bildung und Dehalogenierung 0,872 g (55 %) des 16 β -Alkohols gewonnen.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Die Inversion von 0,50 g (1,58 mmol) 16 β -Alkohol lieferte 0,46 g (92 %) des 16 α -Epimeren.

1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (5)

0,25 g (0,79 mmol) 1,3-Dimethoxy-Derivat wurden zu 0,18 g (75 %) Methoxydiol monodemethyliert. Schmelzpunkt nach Verreiben in Toluol 90-93 °C.

Beispiel 6**1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (6)**

Die Demethylierung von 0,35 g (1,11 mmol) Dimethoxy-Derivat in der 16 α -Reihe erbrachte 0,218 g (65 %) Monomethylether, Schmelzpunkt 240-242 °C (Aceton/Chloroform).

Beispiel 7**3,11 β ,16 β -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester****3,16 β -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien**

Man legt 8,00 g (29,4 mmol) Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol bei Raumtemperatur in 50 ml Pyridin vor, versetzt unter Rühren mit 10 ml Essigsäureanhydrid und läßt anschließend über Nacht reagieren. Zur Aufarbeitung trägt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser (3 l) ein, wobei das Reaktionsprodukt als Niederschlag ausfällt. Dieser wird auf einer Fritte gesammelt, gründlich mit dest. Wasser gewaschen, getrocknet und schließlich in Dichlor-methan (500 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird mit verdünnter Bicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der organische Rückstand wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 8,40 g (80 %).

3,16 β -Diacetyloxy-9,11 β -dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester

Eine Suspension von 7,85 g (22,0 mmol) 3,16 β -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien in 200 ml wässriger Essigsäure (90 %ig) wird unter Rühren innerhalb von zehn Minuten portionsweise mit 60,31 g (110 mmol) Cerammonnitrat versetzt. Das steroidale Edukt geht im Verlauf der Reaktion in Lösung. Nach fünf Stunden gießt man die Reaktionslösung auf Eiswasser (6 l) und saugt den gelbrot-gefärbten Niederschlag ab, der anschließend an der Luft getrocknet wird. Das Rohprodukt wird dann in Essigester (600 ml) aufgenommen, die organische Phase mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das rotbraun-gefärbte Roh-

produkt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Essigester, 9:1), Ausbeute 5,10 g (53 %), Schmelzpunkt 173-175 °C (Aceton/Hexan).

3,16 β -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol-11-nitratester

Zu einer auf -15 °C gekühlten Lösung von 2,42 g (5,58 mmol) 3,16 β -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien-9,11 β -diol-11-nitratester und 2,90 ml (18,31 mmol) Triethylsilan in 60 ml trockenem Dichlormethan tropft man unter Rühren 5,0 ml Bortrifluorid-Etherat. Man läßt zunächst eine Stunde bei -15 °C, dann noch eine weitere Stunde bei 0 °C reagieren bevor man die Reaktionsmischung in bicarbonathaltiges Eiswasser einrührt. Das Produktgemisch wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/-Essigester, Gradient bis 7:3). Ausbeute 1,58 g (68 %), Schmelzpunkt 188-190 °C (Aceton/-Hexan).

3,11 β ,16 β -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester (7)

1,31 g (3,14 mmol) des oben beschriebenen Diacetates werden in 60 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 20 ml methanolischer Kalilauge (3 %ig) versetzt und in einer Schutzgasatmosphäre (Argon) vier Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 500 μ l Essigsäure, verdünnt mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird aus Dichlormethan umkristallisiert, Ausbeute 874 mg (83 %), Schmelzpunkt 170-171 °C, unter Zersetzung. $[\alpha]_D^{+68,9^\circ}$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 8

3,11 β ,16 α -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester (8)

Zu einer Lösung von 820 mg (2,46 mmol) 3,16 β -Diol in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man 2,26 g (8,62 mmol) Triphenylphosphin und 325 μ l Ameisensäure. Anschließend tropft man in diese Lösung unter Rühren langsam 1,34 ml (8,62 mmol) Azodicarbonsäurediethylester bei Raumtemperatur zu. Nach vollendeter Zugabe rührt man noch 30 Minuten

bei Raumtemperatur bevor man die Reaktionslösung auf Wasser gießt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird in 20 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 10 ml methanolischer Kalilauge (3 %ig) versetzt und unter Ausschluß von Luftsauerstoff 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung säuert man mit verdünnter Salzsäure an, extrahiert mit Dichlormethan (200 ml), wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Aceton, Gradient bis 4:1), Ausbeute 704 mg (85 %) als Schaum. $[\alpha]_D +71,4^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

Beispiel 9

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

7,41 g 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen werden unter Schutzgas in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 6,4 g 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend versetzt man mit 75 ml Wasser. Nach beendeter Gasentwicklung werden 45 ml 3 M Natriumhydroxidlösung zugesetzt. In das Reaktionsgemisch werden dann unter Kühlung 45 ml Wasserstoffperoxidlösung (30%) langsam eingetropft. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit Ethylacetat. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3+1) ergibt 6,03 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man farblose Kristalle; Fp. 109 ... 111 °C; $[\alpha]_D = +71^\circ$ (Chloroform, c = 1,02).

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (9)

2 g 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol werden unter Schutzgas in 40 ml Toluol suspendiert. Zu dieser Suspension tropft man 26 ml einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (30 Vol.-%) in Toluol und erhitzt bis zur vollständigen Umsetzung am Rückfluß (ca. 10 h). Zum abgekühlten Ansatz werden 10,6 ml Ethanol und

unter Kühlung vorsichtig 32 ml halbkonzentrierte Salzsäure gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat erhält man 1,85 g rohes 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Die Umkristallisation aus Ethylacetat liefert 1,34 g farblose Kristalle; Fp. 194 ... 198 °C; $[\alpha]_D = +69^\circ$ (Dioxan, c = 0,99).

Beispiel 10

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (10)

0,5 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in 25 ml Toluol unter Zusatz von 3,66 g Triphenylphosphin und 3,42 g 4-Nitrobenzoesäure gelöst. Dazu werden langsam 6,4 ml Diethylazodicarboxylatlösung (40 % in Toluol) getropft. Nach 48-stündiger Reaktion bei Raumtemperatur verdünnt man mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Das erhaltene Produkt wird in 30 ml Methanol gelöst und mit 4,82 g Kaliumcarbonat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Hauptmenge des Methanols abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Eindampfen werden 0,45 g rohes 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol erhalten. Die Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 0,26 g farblose Kristalle; Fp. 210 ... 213 °C; $[\alpha]_D = +67^\circ$ (Dioxan, c = 1,01).

Beispiel 11

18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat

1 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden mit 4 ml Pyridin und 4 ml Acetanhydrid sowie 10 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wird mit Eis versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte

werden mit Kupfersulfatlösung (10 %) und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Es werden 1,32 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diylldiacetat in Form eines farblosen Schaumes isoliert; $[\alpha]_D = +50^\circ$ (Chloroform, $c = 1,08$).

18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat

Zu einer Mischung bestehend aus 12 ml Methylenchlorid, 18 ml Wasser, 15 ml Aceton, 5,4 g Natriumhydrogencarbonat sowie 12 mg Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat werden 1,32 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diylldiacetat gegeben. Nach Temperierung auf 10 °C wurden 11,1 g Kaliummonopersulfat (Caroat[®]) sukzessive zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4,5 h bei 10 °C gerührt. Danach wurde zur Abtrennung der Salze über eine Fritte filtriert und die organische Phase des Filtrates abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid nachextrahiert und die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels werden 1,73 g rohes 9 α -Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diylldiacetat erhalten. Dieses wird in 12 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird auf -10 °C temperiert und mit 0,16 ml Schwefelsäure (70 %) versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat versetzt und die organische Phase abgetrennt. Es werden nach Trocknung und Verdampfen des Lösungsmittels 1,33 g eines braunen Öles erhalten. Die Reinigung an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3 + 1) ergibt 0,63 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat als farblosen Schaum; $[\alpha]_D = +123^\circ$ (Chloroform; $c = 1,02$).

18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol (11)

0,63 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 4,72g Kaliumcarbonat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Hauptmenge des Methanols abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen werden 0,49 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol als gelbliches Kristallisat erhalten; Fp. 196 ... 202 °C; $[\alpha]_D = +163^\circ$ (Dioxan; $c = 1$)

Beispiel 12**Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol****Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat**

Analog zu Beispiel 11 werden ausgehend von 19,9 g (55,82 mmol) Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diylldiacetat 12,69 g (35,8 mmol; 64% d. Th.) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat gewonnen.

Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol (12)

Analog zu Beispiel 11 werden 12,5 g (35,26 mmol) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat verseift. Es werden 9,53 g (35,26 mmol; 99 % d. Th.) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol als nahezu farbloses Kristallisat erhalten. Umkristallisation aus Ethylacetat liefert farblose Kristalle; Fp. 237 .. 244 °C; $[\alpha]_D = +163^\circ$ (Dioxan; c = 1,12)

Beispiel 13**13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3-Methoxy-17-tosylhydrazono-13 α -estra-1,3,5(10)-trien**

2,5 g (8,79 mmol) 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 1,96 g (10,55 mmol) Tosylhydrazid werden in 15 ml eines Gemisches aus Ethanol und Eisessig (4+1, v/v) 6 h am Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Das erhaltene dunkelbraune Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 4 + 1). Man erhält 2,49 g eines farblosen, amorphen Festoffes; $[\alpha]_D = -58^\circ$ (Dioxan, c = 0,99).

3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen

2,43 g (5,37 mmol) 3-Methoxy-17-tosylhydrazono-13 α -estra-1,3,5(10)-trien werden im 20 ml wasserfreiem Methyl-tert.-butylether suspendiert. Zu dieser Suspension werden langsam 1,61 ml einer 10 M n-Butyllithiumlösung in Hexan getropft. Es wird 1 h bei RT gerührt. Unter Kühlung werden 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugetropft. Nach Abtrennung der organischen Phase extrahiert man mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Rohprodukt (2,1 g braunes Öl) wird an Kieselgel chromatographiert wobei 0,81 g 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen als farbloses Öl erhalten werden; $[\alpha]_D = -6^\circ$ (Chloroform, c = 0,94).

3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

0,81 g (3 mmol) 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen werden unter Schutzgas in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,73 g 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend versetzt man mit 15 ml Wasser. Nach beendeter Gasentwicklung werden 7,8 ml 3 M Natriumhydroxidlösung zugesetzt. In das Reaktionsgemisch werden dann unter Kühlung 7,8 ml Wasserstoffperoxidlösung (30%) langsam eingetropft. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit Ethylacetat. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan Ethylacetat 4+1) ergibt 604 mg 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol in Form eines farblosen Öles.

13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (13)

0,55 g 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol werden unter Schutzgas in 10 ml Toluol heiß gelöst. Zu dieser Lösung tropft man eine Mischung aus 2,3 ml Diisobutylaluminiumhydrid und 5,4 ml Toluol und erhitzt bis zur vollständigen Umsetzung am Rückfluß (ca. 4 h). Zum abgekühlten Ansatz werden 2,1 ml Ethanol und unter Kühlung vorsichtig 6 ml halbkonzentrierte Salzsäure gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat wäscht man die organische Phase neutral und trocknet über Magnesiumsulfat. Es werden 362 mg 13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol erhalten. Die Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Kristalle; Fp. 224 ... 231 °C; $[\alpha]_D = +61^\circ$ (Pyridin, c = 1,13).

Beispiel 14**9 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3-Methoxy-17-tosylhydrazono-9 β -estra-1,3,5(10)-trien**

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farbloser Schaum.

3-Methoxy-9 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farbloses Öl.

3-Methoxy-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farbloses Öl.

9 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (14)

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farblose Kristalle; Fp. 140 ... 145 °C; $[\alpha]_D = -91^\circ$ (Dioxan; c = 0,98).

Beispiel 15**3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on****3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen**

4 g Natriumhydrid (80% in Paraffinöl, 25,52 mmol) werden unter Schutzgas zu 32 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gegeben. In dieses Gemisch wird eine Lösung von 7,67 (26,97 mmol) 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol in 40 ml Tetrahydrofuran eingetropft. Nach abgeschlossener Gasentwicklung fügt man 13,84 g (80,91 mmol) Benzylbromid zu. Nach beendeter Umsetzung wird die Reaktionslösung langsam in Wasser (ca. 1 l) getropft. Nach Extraktion mit Ethylacetat werden 14 g braunes Öl erhalten. Chromatographie an Kieselgel ergibt 10,2 g (21,9 mmol; 81,3 % d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen als farbloses Öl; $[\alpha]_D = +110^\circ$ (Chloroform, c = 1,01).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol

10 g (21,5 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen werden unter Schutzgas in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und 12,9 g (107,61 mmol) Catecholboran sowie 0,99 g (43,1 mmol) Lithiumborhydrid zugegeben. Nach beendeter Umsetzung wird mit 100 ml Wasser vorsichtig hydrolysiert. Es werden dann 95 ml 3N Natronlauge zugesetzt und unter Kühlung 95 ml Wasserstoffperoxid (30%) eingetropft. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und nachfolgend mit Ethylacetat extrahiert. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 4+1) ergibt 8,73 g (18,08 mmol; 84% d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol als farblosen Schaum; $[\alpha]_D = -48^\circ$ (Chloroform; c = 0,96).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on (15)

0,89 g (1,84 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0,98 g (4,6 mmol) Pyridiumchlorochromat versetzt. Es wird 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird daraufhin mit Tetrachlormethan verdünnt und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 4+1). Es werden 0,63 g (1,31 mmol; 71% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on als farbloser Feststoff erhalten; $[\alpha]_D = +177^\circ$ (Chloroform; c = 0,96); IR (ν C=O) = 1705 cm⁻¹.

Beispiel 16**3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on****3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen**

Analog zu Beispiel 15 werden aus 8,7 g (32,17 mmol) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol 12,83 g (28,47 mmol; 88% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen als farbloses Öl gewonnen; $[\alpha]_D = +96^\circ$ (Chloroform, c = 1).

3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol

Analog zu Beispiel 15 werden aus 12,74 g (28,27 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen 9,43 g (20,2 mmol; 71% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol als farbloser Feststoff gewonnen; $[\alpha]_D = -44^\circ$ (Chloroform; c = 1,02).

3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on (16)

Analog zu Beispiel 15 werden aus 3 g (6,4 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol 1,91 g (4,09 mmol; 64% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on gewonnen; $[\alpha]_D = +197^\circ$ (Chloroform; c = 0,96); IR (ν C=O) = 1709 cm^{-1} .

Beispiel 17**9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on**

Unter Schutzgas werden 0,8 g (7,13 mmol) Kalium-tert.-butylat in 6,26 ml tert.-Butanol gelöst; 0,8 g (1,66 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on werden in 15,57 ml Methyljodid gelöst und in die erste Lösung getropft. Nach 15 min werden 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung zugesetzt. Die Extraktion mit Ethylacetat liefert einen gelben Schaum, welcher an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 7+1) chromatographiert wird. Es werden 0,6 g (1,21 mmol; 73% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on als farbloser Schaum erhalten; $[\alpha]_D = +216^\circ$ (Chloroform, c = 1,03); IR (ν C=O) = 1705 cm⁻¹.

3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien

0,76 g (1,54 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on werden mit 5 ml Triethylenglycol in einem Kolben vorgelegt. Zu dieser Mischung gibt man eine Lösung von 2,16 g (38,15 mmol) Kaliumhydroxid in 15 ml Triethylenglycol sowie 1,54 g (30,8 mmol) Hydrazinhydrat. Dieses Gemisch wird 4 h auf 210 °C erhitzt. Anschließend versetzt man mit gesättigter Natriumchloridlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organischen Phasen werden mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 14+1). Dabei fallen 0,66 g (1,37 mmol; 89% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien als farbloses Öl an; $[\alpha]_D = +47^\circ$ (Chloroform, c = 0,93).

9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (17)

0,65 g (1,37 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,65 g Palladium-Kohle (10% Pd) versetzt und hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, wobei 0,4 g (1,33 mmol; 97% d. Th.) 9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol zurückbleiben. Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Kristalle; Fp. 210 ... 215 °C; Fp. 210 ... 215 °C; $[\alpha]_D = +72^\circ$ (Dioxan; c = 0,99).

Beispiel 18**9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-on**

Analog zu Beispiel 17 werden aus 0,497 g (1,06 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on 0,379 g (0,78 mmol; 73% d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-on als farbloser Schaum gewonnen; $[\alpha]_D = +231^\circ$ (Chloroform, c = 1.03); IR (ν C=O) = 1709 cm^{-1} .

3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 17 werden aus 0,715 g (1,48 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-on 0,458 g (0,98 mmol; 66% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien als farbloses Öl gewonnen; $[\alpha]_D = +61^\circ$ (Chloroform, c = 1,16).

9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (18)

Analog zu Beispiel 17 werden aus 0,476 g (1,01 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien 0,292 g (1 mmol; 99% d.Th.) 9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol gewonnen. Die Umkristallisation liefert farblose Kristalle; Fp. 182 ... 186 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = +77^\circ$ (Dioxan; c = 0,99).

Beispiel 19**11 β -Methyl-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol**

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol

0,6 g (1,25 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on werden unter Schutzgas in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Diese Lösung wird auf -15 °C gekühlt und mit 4,17 ml 3M Methylmagnesiumbromidlösung versetzt. Nach vollständiger Umsetzung wird gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 6+1) chromatographiert, wobei 0,59 g (1,18 mmol; 95% d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol als farbloses Öl anfallen; $[\alpha]_D = -1^\circ$ (Chloroform, c = 0,99).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien

0,5 g (1 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol werden unter Schutzgas in Methylenchlorid gelöst und mit 1,75 g (2,4 ml; 15,3 mmol) Triethylsilan versetzt. Es wird auf -10 °C gekühlt und mit 5,69 g (5 ml, 40 mmol) Bortrifluoridethyletherat versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und extrahiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 9+1) gereinigt. Es werden 0,327 g (0,68 mmol; 68% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien als farbloses Öl isoliert; $[\alpha]_D = +119^\circ$ (Chloroform, c = 0,99).

11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (19)

0,45 g (0,93 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,45 g Palladium-Kohle (10% Pd) versetzt und hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, wobei 0,264 g (0,87 mmol; 94% d.Th.) 11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol zurückbleiben. Umkristallisation aus Ethylacetat liefert farblose Kristalle; Fp. 244 ... 251 °C; $[\alpha]_D = +197^\circ$ (Dioxan; c = 1,07).

Beispiel 20**11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (20)**

0,1 g (0,33 mmol) 11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in Toluol unter Zusatz von 0,35 g (1,33 mmol) Triphenylphosphin und 0,22 g (1,33 mmol) 4-Nitrobenzoesäure gelöst. Dazu werden langsam 0,6 ml (1,33 mmol) Diethylazodicarboxylatlösung (40 % in Toluol) getropft. Es wird bis zur vollständigen Umsetzung auf 50 °C erwärmt. Danach verdünnt man mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Das erhaltene Produkt wird in 20 ml Methanol gelöst und mit 0,81 g (5,85 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Hauptmenge des Methanols abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 2+1) chromatographiert, wobei 0,79 g (0,26 mmol; 78% d. Th.) 11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol gewonnen werden. Die Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt farblose Kristalle; Fp. 175 ... 188 °C; $[\alpha]_D = +148^\circ$ (Dioxan; c = 0,95).

Beispiel 21**11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol**

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = +2^\circ$ (Chloroform, c = 0,92).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methylestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = +112^\circ$ (Chloroform, c = 1).

11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (21)

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farblose Kristalle aus Methyl-tert.-butylether; Fp. 243 ... 250 °C; $[\alpha]_D = +172^\circ$ (Dioxan, c = 0,96).

Beispiel 22**11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (22)**

Analog zu Beispiel 20 dargestellt. Farblose Kristalle aus Cyclohexan/Ethylacetat; Fp. 194 ... 199 °C; $[\alpha]_D = +177^\circ$ (Dioxan, c = 0,97).

Beispiel 23**11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol**

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl.

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl.

11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (23)

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farblose Kristalle 242 ... 255 °C; $[\alpha]_D = +140^\circ$ (Pyridin, c = 0,99).

Beispiel 24**11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (24)**

Analog zu Beispiel 20 dargestellt. Farblose Kristalle 152 ... 156 °C; $[\alpha]_D = +148^\circ$ (Dioxan, c - 0,95).

Beispiel 25**11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -ethylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol**

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = -3^\circ$ (Chloroform, c = 1).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -ethylestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = +97^\circ$ (Chloroform, c = 1).

11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (25)

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farblose Kristalle aus Ethylacetat; Fp. 245 ... 250 °C; $[\alpha]_D = +104^\circ$ (Dioxan, c = 1).

Beispiel 26**11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (26)**

Analog zu Beispiel 20 dargestellt. Amorpher Feststoff.

Beispiel 27**11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****11 β -Methoxy-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol**

In einem Gemisch aus 6 ml Ethanol und 4 ml Eisessig werden 1 g (3,3 mmol) 3-Hydroxy-11 β -methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 0,7 g (3,8 mmol) Toluol-4-sulfonsäurehydrazid bis zum Rückfluß erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von ca. 5 Stunden bei Siedehitze wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und das Produkt durch Eintropfen in ca. 100 ml Wasser isoliert. Durch Kochen des Rohproduktes in n-Hexan wird das enthaltene Wasser azeotrop entfernt.

Man erhält 1,14 g Produkt (73 % d.Th.).

11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

469 mg (1 mmol) 11 β -Methoxy-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol werden in 15 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Inertgas und starkem Rühren versetzt man die Lösung bei Raumtemperatur mit 1 ml (10 mmol) n-Butyllithiumlösung (10 M, n-Hexan). Die Reaktionslösung erwärmt sich bis zum Rückfluß. Nach ca. 10 min Reaktionszeit und Abkühlung erfolgt die Aufarbeitung durch Zutropfen von 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 30 ml Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit Wasser/Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt reinigt man durch Chromatografie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester, 1:1). Ausbeute 170 mg (60 % d.Th.)

11 β -Methoxy-3-triethylsilyloxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen

284 mg (1 mmol) 11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol werden in 10 ml *tert*-Butylmethylether und 1 ml Pyridin mit 0,6 ml Triethylbromsilan umgesetzt. Nach 1 Stunde gibt man zur Reaktionssuspension 30 ml Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, gewaschen, getrocknet und Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene ölige Produkt wird sofort in der nächsten Stufe (Hydroborierung) eingesetzt. Ausbeute 380 mg (95 % d.Th.)

11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (27)

380 mg (0,95 mmol) 11 β -Methoxy-3-triethylsilyloxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen werden in 20 ml Tetrahydrofuran unter Inertgas gelöst. Nach Zugabe von 464 mg (3,8 mmol) 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan rührt man die Reaktionslösung bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung. Anschließend werden 5 ml Wasser und nach beendeter Gasentwicklung 2 ml 5 N Natronlauge sowie 2 ml 30 %-ige Wasser-stoffperoxidlösung zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur und extrahiert das entstandene Produkt mit Essigsäureethylester. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatografie an Kieselgel (n-Hexan/Chloroform/Methanol 45/45/10) aufgereinigt und aus Essigsäureethylester/n-Hexan kristallisiert. Man erhält farblose Kristalle: 230 mg (80% d.Th.).

Schmelzpunkt 212-222°C; $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ (Dioxan, c = 0,53)

Beispiel 28**11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (28)**

229 mg (0,76 mmol) 11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in 30ml Toluol zusammen mit 1,8 g (6,8 mmol) Triphenylphosphin und 1,14 g (6,8 mmol) 4-Nitrobenzoesäure gelöst. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise 2,7 ml (6,8 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (40% in Toluol). Nach 24-stündiger Reaktion bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester versetzt. Die so erhaltene organische Phase extrahiert man mit Natriumhydrogen-carbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird eingedunstet und anschließend das Produkt in Methanol aufgenommen. Nach Zugabe von 2,5 g Kaliumcarbonat wird die Suspension unter Rückfluß bis zur vollständigen Verseifung gekocht. Zur Aufarbeitung destilliert man das Methanol ab und nimmt das Rohprodukt in Essigsäureethylester auf, wäscht mit Wasser sowie Natriumchlorid-lösung und engt die Lösung ein. Nach Umkristallisation aus Chloroform/Cyclohexan erhält man fast farblose Kristalle:

195 mg (85% d.Th.) ; Schmelzpunkt 195-200°C; $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ (Dioxan, c = 1,18)

Beispiel 29**11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****11 β -Phenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol**

590 mg (1,71 mmol) werden wie in Beispiel 28 beschrieben mit Toluol-4-sulfonsäurehydrazid umgesetzt. Durch Abkühlen der Reaktionslösung fällt in diesem Fall ein Teil des Produktes aus. Das Festprodukt wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 450 mg gelbliches Kristallinat (51 % d.Th.). Das in der Mutterlauge noch enthaltene Produkt kann durch Extraktion und entsprechender chromatografischer Aufarbeitung isoliert werden (303 mg, 38 % d.Th.).

11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

515 mg (1 mmol) 11 β Phenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol setzt man wie im Beispiel 28 mit 1 ml (10 mmol) n-Butyllithiumlösung um. Man erhält 450 mg Rohprodukt, das in der nächsten Stufe zum Triethylsilylether umgesetzt wird.

11 β -Phenyl-3-triethylsilyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen

Entsprechend dem Beispiel 28 werden 450 mg 11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol (Rohprodukt) zum Triethylsilylether umgesetzt. Das erhaltene Produkt wird durch Chromatografie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 6/1) gereinigt und die Lösung im Vakuum eingedunstet. Man erhält eine ölige Substanz. Ausbeute 320 mg (72 % d.Th. bezogen auf 515mg 11 β -Phenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol).

11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (29)

Die Hydrobrierung erfolgt entsprechend Beispiel 27. 320 mg (0,72 mmol) 11 β -Phenyl-3-triethylsilyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen ergaben nach Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatografie an Kieselgel (Toluol/Essigsäureethylester, 70/30) und Kristallisation aus Methanol 183 mg (73 % d.Th.).

Schmelzpunkt 254-261 $[\alpha]_D^{20} = -103^\circ$ (Dioxan, c = 0,09)

Beispiel 30**11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (30)**

Die Inversion der 16-Hydroxygruppe wurde entsprechend dem Beispiel 28 durchgeführt. 36 mg (0,1 mmol) 11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol ergaben nach Chromatografie an Kieselgel (Toluol/Essigsäureethylester, 70/30) und Kristallisation aus Toluol 25 mg (69 % d Th.) farblose Kristalle.

Schmelzpunkt 241-247° $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ (Dioxan, c = 0,31)

Beispiel 31**16 α -Ethinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol****3-Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-on:**

2,4 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in 60 ml Aceton unter Zusatz von 2,5 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wird auf 10 °C gekühlt und tropfenweise mit 4,2 ml Chromschwefelsäure (8 mol/l CrO₃) versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird mit Natriumhydrogensulfidlösung versetzt und die Hauptmenge des Acetones abdestilliert. Zum verbleibenden Rückstand werden ca. 100 ml Wasser gegeben. Anschließend wird das ausgefallenen Steroid abgesaugt. Nach Trocknung erhält man 2,02 g 3-Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-on in Form farbloser Kristalle; Fp. 264 ... 266 °C; $[\alpha]_D = -115^\circ$ (Pyridin, c = 0,743).

16 α -Ethinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (31)

Bei einer Temperatur von ca. 0°C werden 30ml Tetrahydrofuran mit Ethin gesättigt. Anschließend gibt man zur Lösung unter Kühlen und Rühren 3,4 ml (8,4 mmol) n-Butyllithiumlösung (2,5 M, Toluol). Die Temperatur sollte ca. 0°C betragen. Der so erhaltenen Suspension von Lithiumacetylid setzt man eine Lösung von 141 mg

(0,5 mmol) 3-Hydroxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-16-on in 10 ml Tetrahydro-furan zu. Nach 30 Minuten Reaktionszeit bei ca. 0 °C wird die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure versetzt. Nach Abdestillieren des Tetrahydrofurans nimmt man den organischen Rückstand in Toluol auf, trennt die Phasen, wäscht die organische Phase mit Wasser und isoliert das Rohprodukt durch Einengen der Lösung unter Vakuum. Eine Reinigung des Produktes wird durch Chromatografie an Kieselgel (Toluol/Aceton, 7/1) und Kristallisation aus Toluol erreicht. Man erhält 131 mg (85 % d.Th.) kristalline Substanz. Schmeltpunkt 197-202 °C $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ (Dioxan, c = 1,06)

Beispiel 32

16 β -Ethinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (32)

Die Herstellung von 16 β -Ethinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol wird analog dem Beispiel 31 durchgeführt. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur erbrachte einen größeren Anteil an 16 β -Ethinylprodukt. Durch Chromatografie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 3/1) konnte das Produkt isoliert werden.

Ausbeute 20 % d.Th., 213-219 °C, $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ (Dioxan, c = 1,04)

Beispiel 33

11 β -Fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

11 β -Fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

11 β -Fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion

Eine Suspension von 15,2 g (79,8 mmol) Kupferiodid in 70 ml trockenem Tetrahydrofuran kühlt man auf 0 °C, versetzt mit 28,7 g (330 mmol) Lithiumbromid und 27,8 ml DMPU, rührt zunächst 30 Minuten bei dieser Temperatur und kühlt anschließend auf -30 °C. Unter Rühren tropft man dann 52 ml Methylmagnesiumbromid in Diethylether (3 molare Lösung) zu, rührt weitere 30 Minuten und versetzt die graugefärbte Suspension mit einer Lösung aus 10,0 g

(34,7 mmol) 11 β -Fluorestra-4,6-dien-3,17-dion, 24,3 ml DMPU und 23 ml Trimethylsilylchlorid in 60 ml Dichlormethan. Nach vollendeter Zugabe läßt man noch 1,5 h zwischen -30 \rightarrow -10 °C rühren, entfernt das Kältebad und gibt bei Raumtemperatur vorsichtig unter kräftigem Rühren 35 ml Essigester zu. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionslösung mit Essigester, wäscht mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung kupferfrei und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan-Essigester, Gradient bis 1:1), Ausbeute 3,1 g (30 %).

11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on

Man versetzt 8,3 g (27,2 mmol) 11 β -Fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion in 260 ml Acetonitril mit 7,0 g (31,3 mmol) Kupfer(II)bromid und rührt das Reaktionsgemisch 7 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionslösung mit Essigester, wäscht die organische Phase mit wässriger Ammoniumchloridlösung, Natriumhydrogen-carbonatlösung, schließlich mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Toluol-Essigester, Gradient bis 7:3), Ausbeute 3,3 g (40 %), $[\alpha]_D +166,8^\circ$ (c 0,5 Methanol).

3-Acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on

Man löst 3,0 g (9,9 mmol) 11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on in 12 ml Pyridin und 6 ml Essigsäureanhydrid auf und läßt über Nacht bei Raumtemperatur reagieren. Zur Aufarbeitung rührt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, der anschließend in Essigester aufgenommen wird. Die organische Phase wird zunächst mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man erhält 3,4 g Produkt, das für die Weiterverarbeitung hinreichend rein ist.

3-Acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10),16-tetraen

Zu einer Lösung von 2,7 g (7,9 mmol) 3-Acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on in 40 ml getrocknetem Dichlormethan gibt man 3,8 g (18,4 mmol) 2,6-Di-tert.-butyl-4-

methyipyridin, kühlt unter Schutzgasatmosphäre (Argon) auf 0 °C ab und tropft unter Rühren 2,64 ml (16 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Man entfernt das Kältebad und rührt noch 1,5 h bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt (6,0 g) wird sodann in 15 ml Dimethylformamid aufgenommen, bei Raumtemperatur mit 5,72 ml Tributylamin, 0,11 g (0,15 mmol) Bis(acetato)-bis(triphenylphosphin) palladium, 0,61 ml (16 mmol) Ameisensäure versetzt und 30 Minuten bei 60 °C Badtemperatur gerührt (Argonatmosphäre). Zur Aufarbeitung gießt man in Eiswasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase zunächst mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Heptan-Aceton, Gradient bis 9:1), Ausbeute 1,71 g (66 %).

11 β -Fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (33a)

Eine Lösung von 1,67 g (5,22 mmol) 3-Acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10),16-tetraen in 30 ml DMSO und 2,4 ml Wasser ersetzt man unter Rühren bei 0 °C portionsweise mit 1,36 g N-Bromsuccinimid, entfernt nach vollständiger Zugabe von NBS das Kältebad und rührt noch 45 Minuten bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung gießt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das rohe Bromhydrin (2,3 g) wird dann in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 5 ml (18,6 mmol) Tributylzinnhydrid, einer ersten Spatelspitze AIBN (insgesamt 200 mg verteilt über die Reaktionszeit) versetzt und 10 Stunden bei 80 °C Badtemperatur unter einer Argonatmosphäre gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Essigester, wäscht die organische Phase mit verdünnter Salzsäure, Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Zur Verseifung löst man das Rohprodukt in 50 ml Methanol, 5 ml Dichlormethan und versetzt mit 2,0 g Kaliumcarbonat. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 h unter Argon gerührt und zur Aufarbeitung in Eiswasser gegossen. Man stellt mit verdünnter Säure salzsauer und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Chloroform-tert. Butylmethylether, Gradient bis 95:5), Ausbeute 1,16 g (75 %), Schmelzpunkt 239-240 °C unter Zersetzung, $[\alpha]_D + 96,8^\circ$ (c 0,51 Methanol).

11 β -Fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (33b)

Eine Lösung von 0,60 g (2,0 mmol) 11 β -Fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt man mit 1,82 g (6,9 mmol) Triphenylphosphin und 0,26 ml Ameisensäure. Unter einer Argonatmosphäre tropft man zu dieser Lösung unter Rühren bei Raumtemperatur dann 1,10 ml DEAD. Nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten versetzt man mit Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird chromatografisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan-Essigester, Gradient bis 95:5). Die so erhaltenen Formiate werden in 15 ml Dichlormethan gelöst, mit 7,5 ml 3%iger methanolischer Kalilauge versetzt und 2 h bei Raumtemperatur unter Argon belassen. Zur Aufarbeitung versetzt man mit wässriger Essigsäure, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Aceton/Hexan gereinigt. Ausbeute 0,45 g (75 %), Schmelzpunkt 221-222 °C unter Zersetzung, $[\alpha]_D +104,2^\circ$ (c 0,52 Methanol).

In Analogie zu den Beispielen 3 und 4 wurden die nachfolgenden Verbindungen dargestellt:

- 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Schmelzpunkt 239-241 °C (Aceton/Hexan);
- 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Schmelzpunkt 171-173 °C (Aceton/Hexan);
- 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, amorph
- 7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Schmelzpunkt 192-193 °C (Aceton/Hexan);
- 7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, amorph;
- 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Schmelzpunkt 187-189 °C (Aceton/Hexan);
- 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Schmelzpunkt 156-157 °C (Dichlormethan/Hexan).

Tabelle 1

Estrogen	Struktur	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	Rat uterus ER(RBA)	Rat prost. ER(RBA)	prost.ER/ uterusER
Estradiol	1)	100	100	1	100	100	1
Estron	2)	60	37	0.6	3	2	0.8
17 α - Estradiol	3)	58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
Estriol	4)	14	21	1.5	4	20	5
5-Androsten- -diol	5)	6	17	3	0.1	5	50
Genistein	6)	5	36	7	0.1	10	100
Coumestrol	7)	94	185	2	1.3	24	18

*: zitiert aus : Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

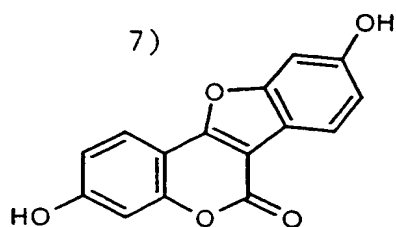
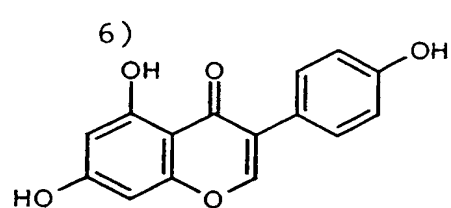
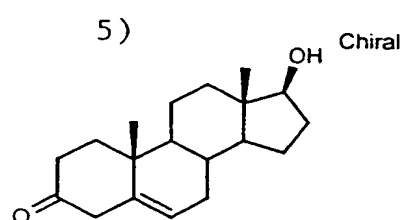
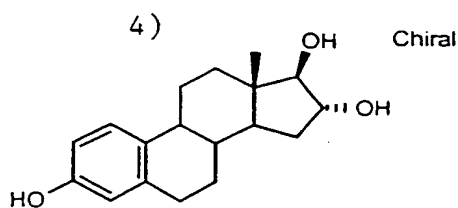
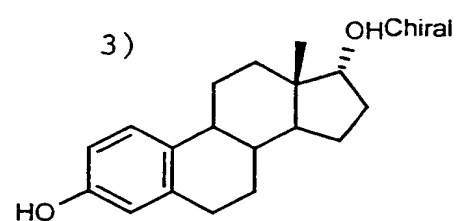
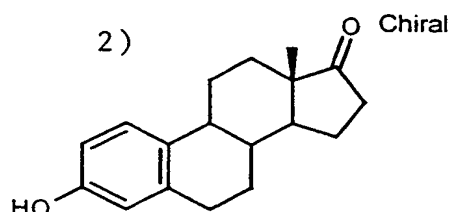
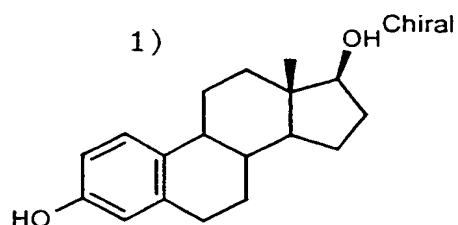
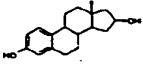
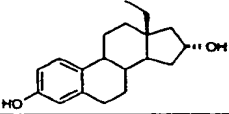
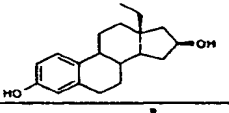
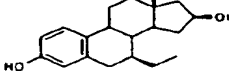
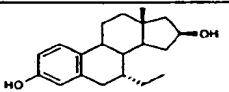
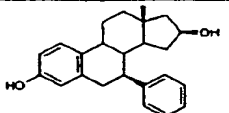
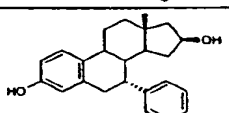
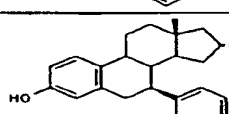
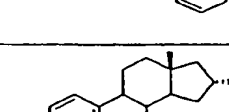
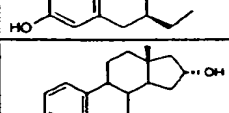
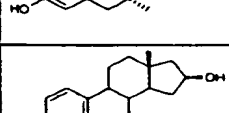
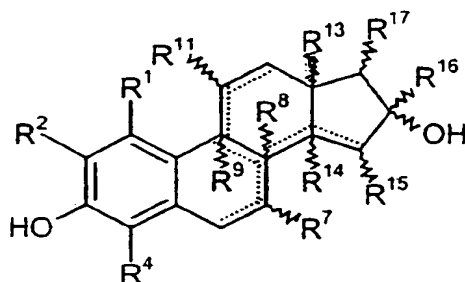


Tabelle 2

Verbindung bzw. Beispiel	Struktur	ER (RBA) Rattenuterus	ER (RBA) Rattenprostata	50% Knochen- protektion bei [µg/Tier]	50% Uterus- stimulation bei [µg/Tier]
16 α -Estradiol		9	50	3	30
9		5.3	59		
10		1	13		
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol		0.2	2		
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol		11	143		
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol		0.7	14		
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol		2.9	9		
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol		0.2	1.3		
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol		0.1	2.9		
4		29	200		
3		5.6	83		

Patentansprüche

1. 3,16-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I



(I)

worin die Reste R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R^1 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^2 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R^4 ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R^7 ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6

Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;

R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R¹³ eine β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R¹⁴ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ---- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten,

ausgenommen der Verbindungen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 β -diol, 16 α -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol sowie 16 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

R¹ ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R² ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

- R⁴ ein Fluoratom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, ein gegebenenfalls substituierter Arylrest, eine α oder β -ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxylgruppe, ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige Methylgruppe, eine α -oder β -ständige Methoxygruppe, ein α -oder β -ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- und entweder
- R¹⁴ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom oder eine α -oder β -ständige Methylgruppe
und
- R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom
- oder
- R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;
- R¹⁶ eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Propinyl- oder Trifluormethylgruppe;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine Methylgruppe, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ---- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine zusätzliche Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11

bedeuten.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und **R¹⁷** jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercapto-Gruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder

ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R^7 ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

R^{15} ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und

$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16}$ und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R^{11} eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte

oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

10. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die gestrichelten Linien eine oder mehrere konjugierte Doppelbindungen bedeuten.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7 eine Doppelbindung befindet.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 7 und 8 eine Doppelbindung befindet.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 9 eine Doppelbindung befindet.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 9 und 11 eine Doppelbindung befindet.

15. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 14 eine Doppelbindung befindet.

16. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 11 und 12 eine Doppelbindung befindet.
17. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 14 und 15 eine Doppelbindung befindet.
18. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7 sowie den C-Atomen 8 und 9 Doppelbindungen befinden.
19. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.
20. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 11 und 12 Doppelbindungen befinden.
21. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.
22. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9, den C-Atomen 11 und 12 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.

23. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder beide Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3 und 16 mit einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure oder mit einer α - oder β -Aminosäure verestert ist (sind).

24. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich

14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β ,15 β -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β , 15 β -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol.
14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β ,15 β -Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β , 15 β -Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,

7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Trifluormethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Pentafluorethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
 7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
 11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
 17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -
 diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -
 diol.
 14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

14 β , 15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -
diol,
18 α -Homo-14 α ,15 α -methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -
diol,
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

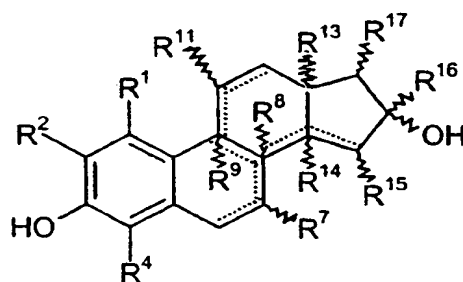
15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol.
 11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol.
 13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

11 β -Vinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Vinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α ,11 β -Dimethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α ,11 β -Dimethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α ,11 β -Dimethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α ,11 β -Dimethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
16 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
16 α -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-16 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-16 α -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-16 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-16 α -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-16 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-16 α -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-16 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-16 α -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

25. Verbindungen nach Anspruch 24, nämlich

7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.
 7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol.

26. Verwendung der 3,16-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I'



(I')

worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
 R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
 R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor

ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

- R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ eine α -oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α -oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- und entweder
- R¹⁴ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom
- und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung estrogenfizienz-bedingter Krankheiten und Zustände bei der Frau und beim Mann.

27. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von peri- und postmenopausalen Beschwerden.

28. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von peri- und postandropausalen Beschwerden.
29. Verwendung nach Anspruch 27 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie und hormondefizienzbedingter Gemütskrankungen.
30. Verwendung nach Anspruch 29 zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen im Urogenitaltrakt.
31. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Therapie von Magen- und Darmerkrankungen.
32. Verwendung nach Anspruch 31, zur Vorbeugung und Therapie von Ulcera und hämorrhagischen Diathesen im Magendarmtrakt.
33. Verwendung nach Anspruch 32 zur Vorbeugung und Therapie von Neoplasien.
34. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vitro Behandlung der männlichen Infertilität.
35. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vivo Behandlung der männlichen Infertilität.
36. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vitro Behandlung der weiblichen Infertilität.

37. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vivo Behandlung der weiblichen Infertilität.
38. Verwendung nach Anspruch 26 für die Hormonersatz-Therapie (HRT).
39. Verwendung nach Anspruch 26 für die Therapie von hormonddefizienz bedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion.
40. Verwendung nach Anspruch 26 zur Prophylaxe und Therapie eines hormonddefizienzbedingten Knochenmasseverlustes.
41. Verwendung nach Anspruch 40 zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose.
42. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung gegen und Therapie von Herzkreislauferkrankungen.
43. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Gefäßerkrankungen.
44. Verwendung nach Anspruch 43 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Atherosklerose.
45. Verwendung nach Anspruch 43 zur Vorbeugung und Behandlung neointimaler Hyperplasien.

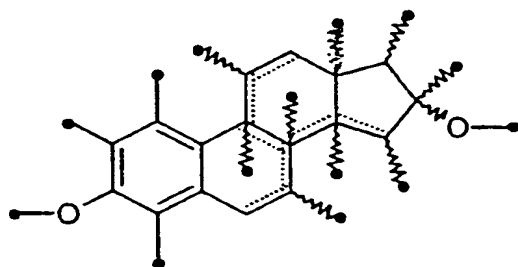
46. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung hormondefizienzbedingter neurodegenerativer Erkrankungen.

47. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung der Alzheimerschen Krankheit sowie hormondefizienzbedingter Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit.

48. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen und Erkrankungen des Immunsystems.

49. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

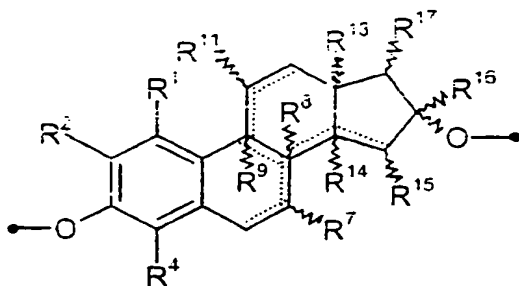
50. Verwendung des Strukturteils der Formel II



(II)

als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

51. Verwendung des Strukturteils der allgemeinen Formel II' nach Anspruch 50



(II')

worin die Reste R^{1'} bis R^{17'} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R^{1'} ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R^{2'} ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R^{4'} ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R^{7'} ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R^{8'} ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig

fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;

R^{9'} ein α - oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

R^{11'} eine α - oder β -ständige Nitrooxygruppe, eine α - oder β -ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α - oder β -ständiges Halogenatom, eine α - oder β -ständige Chlormethylgruppe, eine α - oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R^{13'} eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R^{14'} eine α - oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α - oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

R^{15'} ein α - oder β -ständiges Halogenatom, eine α - oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen =NR^{15'} (R^{15'} = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R^{14'} und R^{15'} gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

- R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluoräthylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;
- R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten.

52. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

Continuation of box I.2

Claims Nos.: 50, 51 (partially)

Patent claims 50 and 51 relate to the "use of the structural part of formula II as a part of the entire structure of compounds that are characterized by a dissociation in favor of their estrogenic effect on bone tissue as compared to the uterus".

That means that the method contained in said claim is characterized by the use of a product, said product being defined by a desirable peculiarity or property (the dissociation of the different estrogenic effects).

The patent claims therefore comprise the use of all products that have the indicated partial structure and that have said peculiarity or property while only a limited number of such products etc. are supported in the description according to the terms of Article 5 PCT. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. Apart from that, the patent claims also lack the required clarity according to the terms of Article 6 PCT, since they try to define the method by means of the respectively desired result. The claims lack clarity to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. In this context, it is furthermore pointed out that claims 50 and 51, as far as they are supported by the description under the terms of Article 6 PCT and as far as they are sufficiently disclosed under the terms of Article 5 PCT, have the same breadth as claim 26. Therefore, the search was directed to those parts of claims 50 and 51 that seemed to be clear, supported and disclosed according to the above mentioned terms, i.e., to those parts of the claims that are in agreement with the breadth of claim 26.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established

need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

The International Searching Authority found that this International Application contains several inventions or groups of inventions, as follows:

1. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 3 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 7 position but that have no further substitution in the 11, 15 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R7 is different from hydrogen and R11, R15 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
2. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 4 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 11 position but that have no further substitution in the 7, 15 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R11 is different from hydrogen and R7, R15 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
3. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 5 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 15 position but that have no further substitution in the 7, 11 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R15 is different from hydrogen and R7, R11 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
4. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 6 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 7 and 11 position but that have no further substitution in the 15 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R7 and R11 are different from hydrogen and R15 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.

5. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 7 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 7 and 15 position but that have no further substitution in the 11 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R7 and R15 are different from hydrogen and R11 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
6. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 8 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 11 and 15 position but that have no further substitution in the 7 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R11 and R15 are different from hydrogen and R7 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
7. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 9 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 7, 11 and 15 position but that have no further substitution in the 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R7, R11 and R15 are different from hydrogen and R17 represents hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
8. Claims Nos.: 1, 2, 10-24, 26-52 (partially)
17-Halo-substituted 16-hydroxy-estrogen compounds (compounds of formula (I) or (I'), wherein R17 is a halogen atom), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.

9. Claims Nos.: 1, 2, 10-23, 26-52 (partially)
17-(optionally fluorinated)-alkyl-substituted-16-hydroxy-estrogen compounds (compounds of formula (I) or (I'), wherein R17 represents an optionally fluorinated alkyl group), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
10. Claims Nos.: 1, 2, 10-23, 26-52 (partially)
17-Hydroxy-substituted-16-hydroxy-estrogen compounds (compounds of formula (I) or (I'), wherein R17 represents a hydroxy group or an ester thereof), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
11. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially)
16-Hydroxy-estrogen compounds that have no further substitution on the steroid ring system (compounds of formula (I) or (I'), wherein R1, R2, R4, R7, R8, R9, R11, R14, R15, R16 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2779773 A	29-01-1957	NONE	
GB 823955 A		NONE	
FR 5099 M	22-05-1967	NONE	
US 3282786 A	01-11-1966	BE 658459 A CH 428722 A DE 1468901 A FR 3532 M GB 1021390 A IL 21165 A NL 124324 C NL 6500801 A	19-07-1965 20-11-1969 20-06-1968 26-07-1965
CH 538460 A	15-08-1973	NONE	
CH 537916 A	31-07-1973	NONE	
US 3622670 A	23-11-1971	NONE	
US 3766224 A	16-10-1973	NONE	
EP 0367576 A	09-05-1990	AU 674480 B AU 2498695 A AU 664613 B AU 3873993 A AU 4392989 A CA 2001938 A HU 52114 A JP 2243698 A KR 142881 B PT 92168 A,B US 5631249 A US 5840735 A US 5686437 A US 5686465 A US 5395842 A US 5393785 A US 5204337 A HU 208150 B US 5595985 A US 6110906 A US 5585405 A US 5372996 A US 5364847 A	19-12-1996 14-09-1995 23-11-1995 05-08-1993 03-05-1990 30-04-1990 28-06-1990 27-09-1990 15-07-1998 31-05-1990 20-05-1997 24-11-1998 11-11-1997 11-11-1997 07-03-1995 28-02-1995 20-04-1993 30-08-1993 21-01-1997 29-08-2000 17-12-1996 13-12-1994 15-11-1994
US 5587496 A	24-12-1996	DE 4326240 A AT 175418 T AU 674609 B AU 7461094 A CA 2168657 A CN 1128031 A,B CZ 9600267 A DE 69415812 D DE 69415812 T WO 9504070 A EP 0712412 A	09-02-1995 15-01-1999 02-01-1997 28-02-1995 09-02-1995 31-07-1996 17-07-1996 18-03-1999 16-09-1999 09-02-1995 22-05-1996

5. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 7 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 7 and 15 position but that have no further substitution in the 11 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R7 and R15 are different from hydrogen and R11 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
6. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 8 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 11 and 15 position but that have no further substitution in the 7 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R11 and R15 are different from hydrogen and R7 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
7. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 9 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 7, 11 and 15 position but that have no further substitution in the 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R7, R11 and R15 are different from hydrogen and R17 represents hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
8. Claims Nos.: 1, 2, 10-24, 26-52 (partially)
17-Halo-substituted 16-hydroxy-estrogen compounds (compounds of formula (I) or (I'), wherein R17 is a halogen atom), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.

9. Claims Nos.: 1, 2, 10-23, 26-52 (partially)
17-(optionally fluorinated)-alkyl-substituted-16-hydroxy-estrogen compounds (compounds of formula (I) or (I'), wherein R17 represents an optionally fluorinated alkyl group), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
10. Claims Nos.: 1, 2, 10-23, 26-52 (partially)
17-Hydroxy-substituted-16-hydroxy-estrogen compounds (compounds of formula (I) or (I'), wherein R17 represents a hydroxy group or an ester thereof), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
11. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially)
16-Hydroxy-estrogen compounds that have no further substitution on the steroid ring system (compounds of formula (I) or (I'), wherein R1, R2, R4, R7, R8, R9, R11, R14, R15, R16 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.

need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

The International Searching Authority found that this International Application contains several inventions or groups of inventions, as follows:

1. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 3 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 7 position but that have no further substitution in the 11, 15 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R7 is different from hydrogen and R11, R15 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
2. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 4 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 11 position but that have no further substitution in the 7, 15 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R11 is different from hydrogen and R7, R15 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
3. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 5 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 15 position but that have no further substitution in the 7, 11 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R15 is different from hydrogen and R7, R11 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.
4. Claims Nos.: 1, 2, 10-52 (partially) 6 (completely)
16-Hydroxy-estrogen compounds that are substituted in the 7 and 11 position but that have no further substitution in the 15 or 17 position (compounds of formula (I) or (I'), wherein R7 and R11 are different from hydrogen and R15 and R17 represent hydrogen atoms), their use in the production of medicaments and the pharmaceutical preparations thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 00/06470

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1 ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2 ☒ Claims Nos.: **Claims Nos.: 50, 51 (partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210**
- 3 ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- See supplemental sheet**
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of box I.2

Claims Nos.: 50, 51 (partially)

Patent claims 50 and 51 relate to the "use of the structural part of formula II as a part of the entire structure of compounds that are characterized by a dissociation in favor of their estrogenic effect on bone tissue as compared to the uterus".

That means that the method contained in said claim is characterized by the use of a product, said product being defined by a desirable peculiarity or property (the dissociation of the different estrogenic effects).

The patent claims therefore comprise the use of all products that have the indicated partial structure and that have said peculiarity or property while only a limited number of such products etc. are supported in the description according to the terms of Article 5 PCT. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. Apart from that, the patent claims also lack the required clarity according to the terms of Article 6 PCT, since they try to define the method by means of the respectively desired result. The claims lack clarity to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. In this context, it is furthermore pointed out that claims 50 and 51, as far as they are supported by the description under the terms of Article 6 PCT and as far as they are sufficiently disclosed under the terms of Article 5 PCT, have the same breadth as claim 26. Therefore, the search was directed to those parts of claims 50 and 51 that seemed to be clear, supported and disclosed according to the above mentioned terms, i.e., to those parts of the claims that are in agreement with the breadth of claim 26.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. August 2000 (17.08.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/47603 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07J 53/00,
1/00, A61K 31/565, C07J 31/00, 41/00, 33/00, 15/00

[DE/DE]; Magdelstieg 132, D-07745 Jena (DE). KOSE-
MUND, Dirk [DE/DE]; Ulan-Bator-Str. 51, D-99091
Erfurt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01073

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Februar 2000 (09.02.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 06 159.9 9. Februar 1999 (09.02.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESellschaft
[DE/DE]; Müllerstr. 178, D-13353 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasis-
ches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜNZER, Hermann
[DE/DE]; Turiner Str. 4, D-13347 Berlin (DE). KNAU-
THE, Rudolf [DE/DE]; Wilhelmstr. 9, D-13467 Berlin
(DE). LESSL, Monika [DE/DE]; Wilhelmstr. 9, D-13467
Berlin (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich [DE/DE];
Rabenstr. 5 A, D-13505 Berlin (DE). HEGELE-HAR-
TUNG, Christa [DE/DE]; Woellenbeck 101, D-45740
Mülheim a. d. Ruhr (DE). BÖMER, Ulf [DE/DE]; Neue
Hochstr. 11, D-13347 Berlin (DE). MÜLLER, Gerd

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 2. August 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 16-HYDROXYESTRATRIENES AS SELECTIVE ESTROGENS

(54) Bezeichnung: 16-HYDROXYESTRATRIENE ALS SELEKTIV WIRKSAME ESTROGENE

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds as pharmaceutical agents which have in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations of the rat prostate than to estrogen receptor preparations of the rat uterus and which preferably have in vivo a preferential effect on bones as compared to the uterus and/or a marked effect with regard to the stimulation of the expression of the 5HT_{2a} receptor and transporter. The invention also relates to the production and to the use in therapy of these compounds and to pharmaceutical administration forms containing said novel compounds. The novel compounds are 16 α and 16 β hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene which carry additional substituents at the steroid backbone and one or more additional double bonds on the B, C and/or D rings.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beschreibt neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und vorzugsweise in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor und -transporter aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten. Bei den neuen Verbindungen handelt es sich um 16 α - und 16 β -Hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene, die am Steroid-Gerüst weitere Substituenten tragen sowie in den B-, C- und/oder D-Ringen eine oder mehrere zusätzliche Doppelbindungen aufweisen können.

WO 00/47603 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01073

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J53/00 C07J1/00 A61K31/565 C07J31/00 C07J41/00
 C07J33/00 C07J15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A X	US 2 779 773 A (M. N. HUFFMAN) 29 January 1957 (1957-01-29) column 2, line 51 - line 54; examples 1-4	1-8, 10-52 9 1,11-13, 18,26-52
Y A X	GB 823 955 A (NEPERA CHEMICAL CO. INC.) 18 November 1959 (1959-11-18) page 2, column 1, line 35 - line 38; examples 1-4	1-8, 10-52 9 1,11-13, 18,26-52
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2000

Date of mailing of the international search report

27. 10. 2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. onal Application No

PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	G. STACK ET AL: "Relative Mitogenic Activities of Various Estrogens and Antiestrogens" STEROIDS., vol. 54, no. 2, August 1989 (1989-08), pages 227-243, XP002137725 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X	1-8, 10-52
A	page 230; figure 1	9
X	page 231, paragraph 1 - paragraph 2 page 236; figure 5	1,26-52
Y	T. E. WIESE ET AL: "Induction of the Estrogen Specific Mitogenic Response of MCF-7 Cells by Selected Analogues of Estradiol-17.beta.: A 3D QSAR Study" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 22, 24 October 1997 (1997-10-24), pages 3659-3669, XP002137726 WASHINGTON US	1-8, 10-52
A	Seite 3660, Spalte 2, Tabelle 1, Verbindung 33 und Seite 3662, Spalte 2, Tabelle 2, Verbindung 33	9
X		1,26-52
Y	FR 5 099 M (ROUSSEL-UCLAF) 22 May 1967 (1967-05-22)	1-8, 10-52
A	page 1, column 1, paragraph 1	9
X	page 1, column 2, paragraph 4 page 2, column 2, paragraph 5 - paragraph 6	1,2, 26-52
Y	US 3 282 786 A (G. MULLER) 1 November 1966 (1966-11-01)	1-8, 10-52
A	column 4, paragraph 2; example 1	9
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No

PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ANSTEAD G M ET AL: "The estradiol pharmacophore: Ligand structure-estrogen receptor binding affinity relationships and a model for the receptor binding site" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, US, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 62, no. 3, 1 March 1997 (1997-03-01), pages 268-303, XP004057108 ISSN: 0039-128X	1-3, 10-52
A	das ganze Dokument, insbesondere Seite 278, Spalte 1, Absatz 1 - Seite 279, Spalte 2, Absatz 2 und Tabelle 6; Seite 281, Tabelle 7; Seite 282, Spalte 1, Absatz 3 - Spalte 2, Absatz 4; Seite 283, Tabelle 8; Seite 284, Spalte 1, Absatz 1 - Seite 285, Spalte 1, Absatz 1; Seite 285 Tabelle 9; Seite 286, Spalte 1, Absatz 2-5	9
Y	CH 538 460 A (CIBA-GEIGY A.G.) 15 August 1973 (1973-08-15)	1-3, 10-52
A	column 1, paragraph 1 - paragraph 2	9
X		1,26-52
Y	CH 537 916 A (CIBA-GEIGY A.G.) 31 July 1973 (1973-07-31)	1-3, 10-52
A	column 1, paragraph 1 - paragraph 2	9
X		1,26-52
Y	TEDESCO R ET AL: "7alpha,11beta-disubstituted estrogens: probes for the shape of the ligand binding pocket in the estrogen receptor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 7, no. 22, 18 November 1997 (1997-11-18), pages 2919-2924, XP004136557 ISSN: 0960-894X	1-3,6, 10-52
A	page 2922; table 1	9
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	R. B. GABBARD ET AL: "STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS OF ESTROGENS. EFFECTS OF 14-DEHYDROGENATION AND AXIAL METHYL GROUPS AT C-7, C-9 AND C-11" STEROIDS., vol. 41, no. 6, June 1983 (1983-06), pages 791-805, XP002137796 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X	1-3, 10-52
A	Seiten 793-794, Tabelle 1, Verbindungen 3, 6, 7, 21 und 22 page 799; table 3	9
Y	NAPOLITANO, ELIO ET AL: "11.beta.-Substituted Estradiol Derivatives, Potential High-Affinity Carbon-11-Labeled Probes for the Estrogen Receptor: A Structure-Affinity Relationship Study" J. MED. CHEM. (1995), 38(3), 429-34 , XP002149421	1,2,4,8, 10-52
A	page 431; table 1	9
X		1,26-52
Y	E NAPOLITANO ET AL: "11.beta.-Substituted Estradiol Derivatives. 2. Potential Carbon-11-and Iodine-Labeled Probes for the Estrogen Receptor" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 38, no. 14, 7 July 1995 (1995-07-07), pages 2774-2779, XP002100730 ISSN: 0022-2623	1,2,4,8, 10-52
A	page 2776, column 1; examples 2B,3B; table 1	9
X		1,26-52
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 19, 11 May 1981 (1981-05-11) Columbus, Ohio, US; abstract no. 150860, JELINKOVA, MARTA ET AL: "A quantitative test for estrogenic activity using rat endometrium lactate dehydrogenase" XP002149426	1,2,4,8, 10-52
A	abstract & ACTA ENDOCRINOL. (COPENHAGEN) (1981), 96(3), 389-93 ,	9
Y	US 3 622 670 A (EDGREN RICHARD A) 23 November 1971 (1971-11-23) column 1, line 30 - line 39; example G	1,2,4,8, 10-52
A		9
X		1,26-52

	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	OJASOO, TIIU ET AL: "Unique steroid congeners for receptor studies" CANCER RES. (1978), 38(11, PT. 2), 4186-98 XP000951497	1,2,4,8, 10-52
A	page 4195; example E12	9
X	page 4194; example E5 page 4193, column 1, paragraph 3	1,26-52
Y	US 3 766 224 A (COOMBS R) 16 October 1973 (1973-10-16)	1,2,5,8, 10-52
A	column 5, line 35 - line 39; example 1	9
Y	EP 0 367 576 A (ENDORECHERCHE INC) 9 May 1990 (1990-05-09)	1,2,5,8, 10-52
A	page 7, line 29 - line 41; example 11	9
Y	US 5 587 496 A (BULL JAMES R ET AL) 24 December 1996 (1996-12-24)	1,2,5,8, 10-52
A	column 1, line 47 - line 50; examples 2-5	9
Y	POIRIER D ET AL: "D-ring alkylamide derivatives of estradiol: effect on ER-binding affinity and antiestrogenic activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 6, no. 21, 5 November 1996 (1996-11-05), pages 2537-2542, XP004135909 ISSN: 0960-894X	1,2,5,8, 10-52
A	page 2540; examples 5-10; table 2	9
Y	US 4 231 946 A (PONSOLD KURT ET AL) 4 November 1980 (1980-11-04)	1,2,5,8, 10-52
A	column 5; examples 1-4; table 2 column 7; table 6	9
Y	DE 42 39 946 A (JENAPHARM GMBH) 1 June 1994 (1994-06-01)	1,2,5,8, 10-52
A	page 3, line 51 - line 53; examples 1,3-6	9
Y	WO 95 01988 A (JENAPHARM GMBH ; SCHWARZ SIGFRID (DE); SIEMANN HANS JOACHIM (DE); H) 19 January 1995 (1995-01-19)	1,2,5,8, 10-52
A	page 6, line 13 - line 14; example J824 figures 1-6	9
Y	WO 95 07925 A (US HEALTH) 23 March 1995 (1995-03-23)	1,2,6, 10-52
A	page 28; example 1357; table 1	9
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 87 00175 A (STANFORD RES INST INT) 15 January 1987 (1987-01-15) page 27; examples 8,18,19; table 2 page 9 -page 10; examples 18,19; table 1 ---	1,2,6, 10-52 9
Y A	US 4 212 864 A (TAX LAMBERT J W M) 15 July 1980 (1980-07-15) column 4, line 34 - line 35 column 5, line 21 - line 24 ---	1,2,6, 10-52 9
Y A	WO 98 07740 A (SCHERING AG) 26 February 1998 (1998-02-26) page 7, line 9 - line 10; example 10 ---	1,2,7, 10-52 9
X	US 3 079 408 A (GEORGE P. MUELLER) 26 February 1963 (1963-02-26) the whole document ---	1,23, 26-52
X	ARUNACHALAM T ET AL: "Iodoestrogens, syntheses, and interaction with uterine receptors" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY,US,THE AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, INC.,, vol. 254, no. 13, 10 July 1979 (1979-07-10), pages 5900-5905, XP002089838 ISSN: 0021-9258 page 5901; table I ---	1,26
Y	KANOJIA, RAMESH M. ET AL: "Synthesis and estrogenic properties of 17-epi-ethynylestradiol and its ether derivatives epimestranol and epiquinestrol" J. MED. CHEM. (1979), 22(12), 1538-41 , XP002149422 Seite 1539, Verbindungen 12 und 13 ---	1,2, 10-52
X	WO 97 08188 A (ASTRA AB ;BRATTSAND RALPH (SE); HOLMDAHL RIKARD (SE); JANSSON LISE) 6 March 1997 (1997-03-06) das ganze Dokument, insbesondere Beispiele 1,2,8,10,12,16,19,25,29 und Seite 2, Absatz 1 ---	1 1
Y	WO 97 08188 A (ASTRA AB ;BRATTSAND RALPH (SE); HOLMDAHL RIKARD (SE); JANSSON LISE) 6 March 1997 (1997-03-06) das ganze Dokument, insbesondere Beispiele 1,2,8,10,12,16,19,25,29 und Seite 2, Absatz 1 ---	1,2, 10-23, 26-52
Y	US 3 946 052 A (CROWE DAVID F ET AL) 23 March 1976 (1976-03-23) examples 1-13,16 --- -/--	1,2, 10-23, 26-52

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PETERS R H ET AL: "17-DESOXY ESTROGEN ANALOGUES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 32, no. 7, July 1989 (1989-07), pages 1642-1652, XP002005625 ISSN: 0022-2623 page 1646; examples 8A-D, 8I, 15, 16, 19, 20, 27B, 30, 32; table II ---	1, 2, 10-23, 26-52
X	US 3 103 524 A (BOWERS ALBERT ET AL) 10 September 1963 (1963-09-10) column 1, line 45 - line 51; examples VI-IX ---	1, 2, 10, 14, 26-52
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 7, 17 February 1986 (1986-02-17) Columbus, Ohio, US; abstract no. 51013, LI, JISONG ET AL: "Synthesis of 11-substituted estriols" XP002149427 abstract -& "ELEVENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 96-105, 1982-1986, CHEMICAL SUBSTANCES Epoxynaphth-Ethanone" 1986, CHEMICAL ABSTRACTS, COLUMBUS, OHIO, US XP002149423 page 25257CS, column 1, line 30 - line 34 page 25264CS, column 1, line 115 - line 119 & YAOXUE XUEBAO (1985), 20(3), 181-7, ---	1, 26-52
X	FR 4 339 M (ROUSSEL-UCLAF) 12 September 1966 (1966-09-12) page 1, column 1, paragraph 1; example 1 ---	26-52
X	DE 22 09 244 A (CIBA GEIGY AG) 21 September 1972 (1972-09-21) page 3, paragraph 2 ---	1, 26-52
X	GB 804 789 A (G. D. SEARLE & CO) 26 November 1958 (1958-11-26) page 3, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 2; example 12 ---	1, 2, 26-52
X	DE 20 07 417 A (CIBA AG) 3 September 1970 (1970-09-03) page 1, paragraph 1 - page 2, paragraph 1 ---	1, 26-52
X	DE 20 07 464 A (CIBA AG) 10 September 1970 (1970-09-10) page 1, paragraph 1 - page 2, paragraph 1 ---	1, 23, 26-52
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 449 383 A (BARAN JOHN S) 10 June 1969 (1969-06-10) column 2, paragraph 2; example 7 ---	1,26-52
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 59, no. 7, 30 September 1963 (1963-09-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 7809c, D. L. COOK: "Effects of estrogenic steroids on blood lipids" XP002149428 abstract & DRUGS AFFECTING LIPID METAB. PROC. SYMP. MILAN 1960. 1960. pages 204-211, ---	1,2, 26-52
X	CH 557 205 A (AYERST MCKENNA & HARRISON) 15 January 1975 (1975-01-15) column 1, paragraph 2; examples 9,10 ---	1,12, 26-52
X	WO 95 13076 A (JENAPHARM GMBH ;DROESCHER PETER (DE); MENZENBACH BERND (DE); PONSO) 18 May 1995 (1995-05-18) page 5: table 1 page 6: table 2 ---	1,10,11, 14,26-52
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 102, no. 9, 4 March 1985 (1985-03-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 74834, TANG, ZHONGMING ET AL: "Structure and antiradiation activity relationship of estradiol derivatives" XP002149429 abstract -& "ELEVENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 96-105, 1982-1986, CHEMICAL SUBSTANCES Epoxynaphth-Ethanone" 1986, CHEMICAL ABSTRACTS, COLUMBUS, OHIO, US XP002149424 page 25264CS, column 1, line 63 - line 66 & YIYAO GONGYE (1984), (8), 10-14 , ---	1,2,52
X	US 4 738 957 A (LAURENT HENRY ET AL) 19 April 1988 (1988-04-19) page 1, line 66 - line 67 column 2 -column 3; tables 1,2 ---	1,23, 26-52
X	US 3 166 473 A (EI MOCHIDA ET AL) 19 January 1965 (1965-01-19) column 1, paragraph 2; examples 3,5 column 2, line 9 - line 15 column 3; table 1 ---	1,23, 26-52

	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 592 869 A (KRISTENSSON STEN K ET AL) 3 June 1986 (1986-06-03) column 2, line 3 - line 12	1,23, 26-52
X	DE 26 53 558 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 8 June 1977 (1977-06-08) example 13	1,2
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 11, 15 March 1982 (1982-03-15) Columbus, Ohio, US; abstract no. 80149, POTTIER, J. ET AL: "Differences in the biotransformation of a 17.beta.-hydroxylated steroid, trenbolone acetate, in rat and cow" XP002149430 abstract -& "ELEVENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 96-105, 1982-1986, CHEMICAL SUBSTANCES Epoxynaphth-Ethanone" 1986, CHEMICAL ABSTRACTS, COLUMBUS, OHIO, US XP002149478 page 25199CS, column 3, line 61 - line 63 & XENOBIOTICA (1981), 11(7), 489-500,	1,10,14
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 26, 28 June 1999 (1999-06-28) Columbus, Ohio, US; abstract no. 350751, SHACKLETON, CEDRIC H. L. ET AL: "Equine type estrogens produced by a pregnant woman carrying a Smith-Lemli-Opitz syndrome fetus" XP002149431 abstract & J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. (1999), 84(3), 1157-1159,	1,10,12, 18
P,X	WO 99 51243 A (JENAPHARM GMBH) 14 October 1999 (1999-10-14) claim 2	1,10,11, 14,26,27

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 7, 13 August 1984 (1984-08-13) Columbus, Ohio, US; abstract no. 48830, KATZENELLENBOGEN, BENITA S.: "Biology and receptor interactions of estriol and estriol derivatives in vitro and in vivo" XP002149432	1,26
Y	abstract & J. STEROID BIOCHEM. (1984), 20(4B), 1033-7 ,	1,2, 10-23, 26-52
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 25, 20 December 1993 (1993-12-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 271481, RZHEZNIKOV, VLADIMIR M.: "Method of preparing 9.alpha.,11.beta.-dihydroxy steroid 11-nitrates" XP002149433 abstract -& "THIRTEENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 116-125, 1992-1996, CHEMICAL SUBSTANCES, DOC-Ethane, trib..." 1996 , CHEMICAL ABSTRACTS , COLUMBUS OHIO, US XP002149425 23 page 1371, column 2, last paragraph & SU 1 761 760 A (ALL-UNION ONCOLOGICAL RESEARCH CENTER, USSR) 15 September 1992 (1992-09-15)	23
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 58, no. 5, 4 March 1963 (1963-03-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 4789a, ELAINE B. FELDMAN ET AL: "Antitumor, endocrine, and metabolic effects of 16.alpha.-estradiol dipropionate in women with breast cancer" XP002149434	23,26-52
Y	abstract & CANCER, vol. 15, 1962, pages 1073-1075, ---	1,26-52
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01073

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 19, 8 November 1976 (1976-11-08) Columbus, Ohio, US; abstract no. 143353, FRASER, A. D. ET AL: "Preparation of tritiated substituted estratrienes" XP002149435 abstract & J. LABELLED COMPD. RADIOPHARM. (1976), 12(2), 213-18 ,</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In* tionales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 19, 8. November 1976 (1976-11-08) Columbus, Ohio, US; abstract no. 143353, FRASER, A. D. ET AL: "Preparation of tritiated substituted estratrienes" XP002149435 Zusammenfassung & J. LABELLED COMPD. RADIOPHARM. (1976), 12(2), 213-18 ,</p> <p>-----</p>	1

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 50,51 (Teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	G. STACK ET AL: "Relative Mitogenic Activities of Various Estrogens and Antiestrogens" STERIODS., Bd. 54, Nr. 2, August 1989 (1989-08), Seiten 227-243, XP002137725 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X	1-8, 10-52
A	Seite 230; Abbildung 1	9
X	Seite 231, Absatz 1 - Absatz 2 Seite 236; Abbildung 5 ---	1,26-52
Y	T. E. WIESE ET AL: "Induction of the Estrogen Specific Mitogenic Response of MCF-7 Cells by Selected Analogues of Estradiol-17.beta.: A 3D QSAR Study" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 40, Nr. 22, 24. Oktober 1997 (1997-10-24), Seiten 3659-3669, XP002137726 WASHINGTON US	1-8, 10-52
A	Seite 3660, Spalte 2, Tabelle 1, Verbindung 33 und Seite 3662, Spalte 2, Tabelle 2, Verbindung 33	9
X	---	1,26-52
Y	FR 5 099 M (ROUSSEL-UCLAF) 22. Mai 1967 (1967-05-22)	1-8, 10-52
A	Seite 1, Spalte 1, Absatz 1	9
X	Seite 1, Spalte 2, Absatz 4 Seite 2, Spalte 2, Absatz 5 - Absatz 6 ---	1,2, 26-52
Y	US 3 282 786 A (G. MULLER) 1. November 1966 (1966-11-01)	1-8, 10-52
A	Spalte 4, Absatz 2; Beispiel 1 ---	9
	--- -/-	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ANSTEAD G M ET AL: "The estradiol pharmacophore: Ligand structure-estrogen receptor binding affinity relationships and a model for the receptor binding site" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, Bd. 62, Nr. 3, 1. März 1997 (1997-03-01), Seiten 268-303, XP004057108 ISSN: 0039-128X	1-3, 10-52
A	das ganze Dokument, insbesondere Seite 278, Spalte 1, Absatz 1 - Seite 279, Spalte 2, Absatz 2 und Tabelle 6; Seite 281, Tabelle 7; Seite 282, Spalte 1, Absatz 3 - Spalte 2, Absatz 4; Seite 283, Tabelle 8; Seite 284, Spalte 1, Absatz 1 - Seite 285, Spalte 1, Absatz 1; Seite 285 Tabelle 9; Seite 286, Spalte 1, Absatz 2-5	9
Y	CH 538 460 A (CIBA-GEIGY A.G.) 15. August 1973 (1973-08-15)	1-3, 10-52
A	Spalte 1, Absatz 1 - Absatz 2	9
X		1,26-52
Y	CH 537 916 A (CIBA-GEIGY A.G.) 31. Juli 1973 (1973-07-31)	1-3, 10-52
A	Spalte 1, Absatz 1 - Absatz 2	9
X		1,26-52
Y	TEDESCO R ET AL: "7alpha,11beta-disubstituted estrogens: probes for the shape of the ligand binding pocket in the estrogen receptor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, Bd. 7, Nr. 22, 18. November 1997 (1997-11-18), Seiten 2919-2924, XP004136557 ISSN: 0960-894X	1-3,6, 10-52
A	Seite 2922; Tabelle 1	9
	--- -/-	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	R. B. GABBARD ET AL: "STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS OF ESTROGENS. EFFECTS OF 14-DEHYDROGENATION AND AXIAL METHYL GROUPS AT C-7, C-9 AND C-11" STEROIDS., Bd. 41, Nr. 6, Juni 1983 (1983-06), Seiten 791-805, XP002137796 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY., US ISSN: 0039-128X	1-3, 10-52
A	Seiten 793-794, Tabelle 1, Verbindungen 3, 6, 7, 21 und 22 Seite 799; Tabelle 3 ---	9
Y	NAPOLITANO, ELIO ET AL: "11.beta.-Substituted Estradiol Derivatives, Potential High-Affinity Carbon-11-Labeled Probes for the Estrogen Receptor: A Structure-Affinity Relationship Study" J. MED. CHEM. (1995), 38(3), 429-34 , XP002149421	1,2,4,8, 10-52
A	Seite 431; Tabelle 1 ---	9
X		1,26-52
Y	E NAPOLITANO ET AL: "11.beta.-Substituted Estradiol Derivatives. 2. Potential Carbon-11-and Iodine-Labeled Probes for the Estrogen Receptor" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, Bd. 38, Nr. 14, 7. Juli 1995 (1995-07-07), Seiten 2774-2779, XP002100730 ISSN: 0022-2623	1,2,4,8, 10-52
A	Seite 2776, Spalte 1; Beispiele 2B,3B; Tabelle 1 ---	9
X		1,26-52
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 19, 11. Mai 1981 (1981-05-11) Columbus, Ohio, US; abstract no. 150860, JELINKOVA, MARTA ET AL: "A quantitative test for estrogenic activity using rat endometrium lactate dehydrogenase" XP002149426	1,2,4,8, 10-52
A	Zusammenfassung & ACTA ENDOCRINOL. (COPENHAGEN) (1981), 96(3), 389-93 , ---	9
Y	US 3 622 670 A (EDGREN RICHARD A) 23. November 1971 (1971-11-23)	1,2,4,8, 10-52
A	Spalte 1, Zeile 30 - Zeile 39; Beispiel G ---	9
X		1,26-52
	--- -/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	OJASOO, TIIU ET AL: "Unique steroid congeners for receptor studies" CANCER RES. (1978), 38(11, PT. 2), 4186-98 XP000951497	1,2,4,8, 10-52
A	Seite 4195; Beispiel E12	9
X	Seite 4194; Beispiel E5 Seite 4193, Spalte 1, Absatz 3 ---	1,26-52
Y	US 3 766 224 A (COOMBS R) 16. Oktober 1973 (1973-10-16)	1,2,5,8, 10-52
A	Spalte 5, Zeile 35 - Zeile 39; Beispiel 1 ---	9
Y	EP 0 367 576 A (ENDORECHERCHE INC) 9. Mai 1990 (1990-05-09)	1,2,5,8, 10-52
A	Seite 7, Zeile 29 - Zeile 41; Beispiel 11 ---	9
Y	US 5 587 496 A (BULL JAMES R ET AL) 24. Dezember 1996 (1996-12-24)	1,2,5,8, 10-52
A	Spalte 1, Zeile 47 - Zeile 50; Beispiele 2-5 ---	9
Y	POIRIER D ET AL: "D-ring alkylamide derivatives of estradiol: effect on ER-binding affinity and antiestrogenic activity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, Bd. 6, Nr. 21, 5. November 1996 (1996-11-05), Seiten 2537-2542, XP004135909 ISSN: 0960-894X	1,2,5,8, 10-52
A	Seite 2540; Beispiele 5-10; Tabelle 2 ---	9
Y	US 4 231 946 A (PONSOLD KURT ET AL) 4. November 1980 (1980-11-04)	1,2,5,8, 10-52
A	Spalte 5; Beispiele 1-4; Tabelle 2 Spalte 7; Tabelle 6 ---	9
Y	DE 42 39 946 A (JENAPHARM GMBH) 1. Juni 1994 (1994-06-01)	1,2,5,8, 10-52
A	Seite 3, Zeile 51 - Zeile 53; Beispiele 1,3-6 ---	9
Y	WO 95 01988 A (JENAPHARM GMBH ;SCHWARZ SIGFRID (DE); SIEMANN HANS JOACHIM (DE); H) 19. Januar 1995 (1995-01-19)	1,2,5,8, 10-52
A	Seite 6, Zeile 13 - Zeile 14; Beispiel J824 Abbildungen 1-6 ---	9
Y	WO 95 07925 A (US HEALTH) 23. März 1995 (1995-03-23)	1,2,6, 10-52
A	Seite 28; Beispiel 1357; Tabelle 1 ---	9
	--- -/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y A	WO 87 00175 A (STANFORD RES INST INT) 15. Januar 1987 (1987-01-15) Seite 27; Beispiele 8,18,19; Tabelle 2 Seite 9 -Seite 10; Beispiele 18,19; Tabelle 1	1,2,6, 10-52 9
Y A	US 4 212 864 A (TAX LAMBERT J W M) 15. Juli 1980 (1980-07-15) Spalte 4, Zeile 34 - Zeile 35 Spalte 5, Zeile 21 - Zeile 24	1,2,6, 10-52 9
Y A	WO 98 07740 A (SCHERING AG) 26. Februar 1998 (1998-02-26) Seite 7, Zeile 9 - Zeile 10; Beispiel 10	1,2,7, 10-52 9
X	US 3 079 408 A (GEORGE P. MUELLER) 26. Februar 1963 (1963-02-26) das ganze Dokument	1,23, 26-52
X	ARUNACHALAM T ET AL: "Iodoestrogens, syntheses, and interaction with uterine receptors" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY,US,THE AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, INC.,, Bd. 254, Nr. 13, 10. Juli 1979 (1979-07-10), Seiten 5900-5905, XP002089838 ISSN: 0021-9258 Seite 5901; Tabelle I	1,26
Y		1,2, 10-52
X	KANOJIA, RAMESH M. ET AL: "Synthesis and estrogenic properties of 17-epi-ethynylestradiol and its ether derivatives epimestranol and epiquinestrol" J. MED. CHEM. (1979), 22(12), 1538-41 , XP002149422 Seite 1539, Verbindungen 12 und 13	1
Y	WO 97 08188 A (ASTRA AB ;BRATTSAND RALPH (SE); HOLMDAHL RIKARD (SE); JANSSON LISE) 6. März 1997 (1997-03-06) das ganze Dokument, insbesondere Beispiele 1,2,8,10,12,16,19,25,29 und Seite 2, Absatz 1	1,2, 10-23, 26-52
Y	US 3 946 052 A (CROWE DAVID F ET AL) 23. März 1976 (1976-03-23) Beispiele 1-13,16	1,2, 10-23, 26-52
	--- -/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	PETERS R H ET AL: "17-DESOXY ESTROGEN ANALOGUES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, Bd. 32, Nr. 7, Juli 1989 (1989-07), Seiten 1642-1652, XP002005625 ISSN: 0022-2623 Seite 1646; Beispiele 8A-D, 8I, 15, 16, 19, 20, 27B, 30, 32; Tabelle II	1,2, 10-23, 26-52
X	US 3 103 524 A (BOWERS ALBERT ET AL) 10. September 1963 (1963-09-10) Spalte 1, Zeile 45 - Zeile 51; Beispiele VI-IX	1,2,10, 14,26-52
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 7, 17. Februar 1986 (1986-02-17) Columbus, Ohio, US; abstract no. 51013, LI, JISONG ET AL: "Synthesis of 11-substituted estriols" XP002149427 Zusammenfassung -& "ELEVENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 96-105, 1982-1986, CHEMICAL SUBSTANCES Epoxynaphth-Ethanone" 1986, CHEMICAL ABSTRACTS, COLUMBUS, OHIO, US XP002149423 Seite 25257CS, Spalte 1, Zeile 30 - Zeile 34 Seite 25264CS, Spalte 1, Zeile 115 - Zeile 119 & YAOXUE XUEBAO (1985), 20(3), 181-7,	1,26-52
X	FR 4 339 M (ROUSSEL-UCLAF) 12. September 1966 (1966-09-12) Seite 1, Spalte 1, Absatz 1; Beispiel 1	26-52
X	DE 22 09 244 A (CIBA GEIGY AG) 21. September 1972 (1972-09-21) Seite 3, Absatz 2	1,26-52
X	GB 804 789 A (G. D. SEARLE & CO) 26. November 1958 (1958-11-26) Seite 3, Spalte 1, letzter Absatz - Spalte 2, Absatz 2; Beispiel 12	1,2, 26-52
X	DE 20 07 417 A (CIBA AG) 3. September 1970 (1970-09-03) Seite 1, Absatz 1 - Seite 2, Absatz 1	1,26-52
X	DE 20 07 464 A (CIBA AG) 10. September 1970 (1970-09-10) Seite 1, Absatz 1 - Seite 2, Absatz 1	1,23, 26-52
	--- -/-	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 449 383 A (BARAN JOHN S) 10. Juni 1969 (1969-06-10) Spalte 2, Absatz 2; Beispiel 7	1,26-52
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 59, no. 7, 30. September 1963 (1963-09-30) Columbus, Ohio, US; abstract no. 7809c, D. L. COOK: "Effects of estrogenic steroids on blood lipids" XP002149428 Zusammenfassung & DRUGS AFFECTING LIPID METAB. PROC. SYMP. MILAN 1960, 1960, Seiten 204-211,	1,2, 26-52
X	CH 557 805 A (AYERST MCKENNA & HARRISON) 15. Januar 1975 (1975-01-15) Spalte 1, Absatz 2; Beispiele 9,10	1,12, 26-52
X	WO 95 13076 A (JENAPHARM GMBH ;DROESCHER PETER (DE); MENZENBACH BERND (DE); PONSO) 18. Mai 1995 (1995-05-18) Seite 5; Tabelle 1 Seite 6; Tabelle 2	1,10,11, 14,26-52
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 102, no. 9, 4. März 1985 (1985-03-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 74834, TANG, ZHONGMING ET AL: "Structure and antiradiation activity relationship of estradiol derivatives" XP002149429 Zusammenfassung -& "ELEVENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 96-105, 1982-1986, CHEMICAL SUBSTANCES Epoxynaphth-Ethanone" 1986, CHEMICAL ABSTRACTS, COLUMBUS, OHIO, US XP002149424 Seite 25264CS, Spalte 1, Zeile 63 - Zeile 66 & YIYAO GONGYE (1984), (8), 10-14 ,	1,2,52
X	US 4 738 957 A (LAURENT HENRY ET AL) 19. April 1988 (1988-04-19) Seite 1, Zeile 66 - Zeile 67 Spalte 2 -Spalte 3; Tabellen 1,2	1,23, 26-52
X	US 3 166 473 A (EI MOCHIDA ET AL) 19. Januar 1965 (1965-01-19) Spalte 1, Absatz 2; Beispiele 3,5 Spalte 2, Zeile 9 - Zeile 15 Spalte 3; Tabelle 1	1,23, 26-52

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 592 869 A (KRISTENSSON STEN K · ET AL) 3. Juni 1986 (1986-06-03) Spalte 2, Zeile 3 - Zeile 12 ---	1,23, 26-52
X	DE 26 53 558 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 8. Juni 1977 (1977-06-08) Beispiel 13 ---	1,2
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 11, 15. März 1982 (1982-03-15) Columbus, Ohio, US; abstract no. 80149, POTTIER, J. ET AL: "Differences in the biotransformation of a 17.beta.-hydroxylated steroid, trenbolone acetate, in rat and cow" XP002149430 Zusammenfassung -& "ELEVENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 96-105, 1982-1986, CHEMICAL SUBSTANCES Epoxynaphth-Ethanone" 1986, CHEMICAL ABSTRACTS, COLUMBUS, OHIO, US XP002149478 Seite 25199CS, Spalte 3, Zeile 61 - Zeile 63 & XENOBIOTICA (1981), 11(7), 489-500 , ---	1,10,14
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 130, no. 26, 28. Juni 1999 (1999-06-28) Columbus, Ohio, US; abstract no. 350751, SHACKLETON, CEDRIC H. L. ET AL: "Equine type estrogens produced by a pregnant woman carrying a Smith-Lemli-Opitz syndrome fetus" XP002149431 Zusammenfassung & J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. (1999), 84(3), 1157-1159 , ---	1,10,12, 18
P,X	WO 99 51243 A (JENAPHARM GMBH) 14. Oktober 1999 (1999-10-14) Anspruch 2 --- -/--	1,10,11, 14,26,27

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 101, no. 7, 13. August 1984 (1984-08-13) Columbus, Ohio, US; abstract no. 48830, KATZENELLENBOGEN, BENITA S.: "Biology and receptor interactions of estriol and estriol derivatives in vitro and in vivo" XP002149432	1,26
Y	Zusammenfassung & J. STEROID BIOCHEM. (1984), 20(4B), 1033-7 .	1,2, 10-23, 26-52
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 25, 20. Dezember 1993 (1993-12-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 271481, KHEZNIKOV, VLADIMIR M.: "Method of preparing 9.alpha.,11.beta.-dihydroxy steroid 11-nitrates" XP002149433 Zusammenfassung -& "THIRTEENTH COLLECTIVE INDEX, VOLUMES 116-125. 1992-1996, CHEMICAL SUBSTANCES, DOC-Ethane, trib..." 1996 . CHEMICAL ABSTRACTS , COLUMBUS OHIO, US XP002149425 23 Seite 1371, Spalte 2, letzter Absatz & SU 1 761 760 A (ALL-UNION ONCOLOGICAL RESEARCH CENTER, USSR) 15. September 1992 (1992-09-15)	23
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 58, no. 5, 4. März 1963 (1963-03-04) Columbus, Ohio, US; abstract no. 4789a, ELAINE B. FELDMAN ET AL: "Antitumor, endocrine, and metabolic effects of 16.alpha.-estradiol dipropionate in women with breast cancer" XP002149434	23,26-52
Y	Zusammenfassung & CANCER, Bd. 15, 1962, Seiten 1073-1075, --- -/-	1,26-52

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, no. 19, 8. November 1976 (1976-11-08) Columbus, Ohio, US; abstract no. 143353, FRASER, A. D. ET AL: "Preparation of tritiated substituted estratrienes" XP002149435 Zusammenfassung & J. LABELLED COMPD. RADIOPHARM. (1976), 12(2), 213-18 ,</p> <p>-----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2779773 A	29-01-1957	NONE	
GB 823955 A		NONE	
FR 5099 M	22-05-1967	NONE	
US 3282786 A	01-11-1966	BE 658459 A CH 428722 A DE 1468901 A FR 3532 M GB 1021390 A IL 21165 A NL 124324 C NL 6500801 A	19-07-1965 20-11-1969 20-06-1968 26-07-1965
CH 538460 A	15-08-1973	NONE	
CH 537916 A	31-07-1973	NONE	
US 3622670 A	23-11-1971	NONE	
US 3766224 A	16-10-1973	NONE	
EP 0367576 A	09-05-1990	AU 674480 B AU 2498695 A AU 664613 B AU 3873993 A AU 4392989 A CA 2001938 A HU 52114 A JP 2243698 A KR 142881 B PT 92168 A,B US 5631249 A US 5840735 A US 5686437 A US 5686465 A US 5395842 A US 5393785 A US 5204337 A HU 208150 B US 5595985 A US 6110906 A US 5585405 A US 5372996 A US 5364847 A	19-12-1996 14-09-1995 23-11-1995 05-08-1993 03-05-1990 30-04-1990 28-06-1990 27-09-1990 15-07-1998 31-05-1990 20-05-1997 24-11-1998 11-11-1997 11-11-1997 07-03-1995 28-02-1995 20-04-1993 30-08-1993 21-01-1997 29-08-2000 17-12-1996 13-12-1994 15-11-1994
US 5587496 A	24-12-1996	DE 4326240 A AT 175418 T AU 674609 B AU 7461094 A CA 2168657 A CN 1128031 A,B CZ 9600267 A DE 69415812 D DE 69415812 T WO 9504070 A EP 0712412 A	09-02-1995 15-01-1999 02-01-1997 28-02-1995 09-02-1995 31-07-1996 17-07-1996 18-03-1999 16-09-1999 09-02-1995 22-05-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5587496 A		FI 960465 A HU 73238 A IL 110530 A JP 9500891 T NO 960425 A NZ 271091 A PL 312792 A SK 13596 A US 5656622 A ZA 9405754 A	01-02-1996 29-07-1996 16-08-1998 28-01-1997 02-04-1996 27-08-1996 13-05-1996 05-03-1997 12-08-1997 15-03-1995
US 4231946 A	04-11-1980	DD 145919 A BE 877197 A BR 7903124 A CA 1134346 A CS 208981 B DE 2911612 A DK 260579 A ES 481985 A FI 792032 A FR 2429797 A GB 2027030 A,B HU 180482 B IT 1164106 B JP 55009071 A NL 7905020 A NO 792162 A SE 7905658 A SU 1087525 A YU 147479 A	14-01-1981 15-10-1979 13-01-1981 26-10-1982 30-10-1981 10-01-1980 29-12-1979 01-07-1980 29-12-1979 25-01-1980 13-02-1980 28-03-1983 08-04-1987 22-01-1980 03-01-1980 02-01-1980 29-12-1979 23-04-1984 31-10-1982
DE 4239946 A	01-06-1994	NONE	
WO 9501988 A	19-01-1995	DE 4322186 A AT 161542 T AU 6923494 A CN 1102830 A DE 4494826 D DE 59404903 D EP 0707593 A ES 2113106 T GR 3026094 T	12-01-1995 15-01-1998 06-02-1995 24-05-1995 24-07-1997 05-02-1998 24-04-1996 16-04-1998 29-05-1998
WO 9507925 A	23-03-1995	US 5554603 A AT 160573 T AU 700576 B AU 7728494 A DE 69407057 D DE 69407057 T DK 719276 T EP 0719276 A ES 2110258 T GR 3025872 T JP 9505802 T	10-09-1996 15-12-1997 07-01-1999 03-04-1995 08-01-1998 09-04-1998 10-08-1998 03-07-1996 01-02-1998 30-04-1998 10-06-1997
WO 8700175 A	15-01-1987	US 4705783 A AT 68001 T DE 3681786 A	10-11-1987 15-10-1991 07-11-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8700175 A		DE 3681786 D	07-11-1991
		DK 98087 A	25-02-1987
		EP 0227813 A	08-07-1987
		FI 870808 A,B,	25-02-1987
		JP 8016117 B	21-02-1996
		JP 63500101 T	14-01-1988
		NO 870759 A	24-02-1987
		US 4859370 A	22-08-1989
		US RE34136 E	01-12-1992
US 4212864 A	15-07-1980	NL 7613248 A	30-05-1978
		BE 861224 A	25-05-1978
		CA 1095895 A	17-02-1981
		CH 637143 A	15-07-1983
		DE 2752695 A	01-06-1978
		DK 522277 A,B,	27-05-1978
		ES 464504 A	01-09-1978
		FR 2373560 A	07-07-1978
		GB 1593515 A	15-07-1981
		IE 46092 B	23-02-1983
		JP 53084957 A	26-07-1978
		SE 7713341 A	27-05-1978
		US 4312864 A	26-01-1982
		US 4307086 A	22-12-1981
		US 4329296 A	11-05-1982
		US 4307087 A	22-12-1981
WO 9807740 A	26-02-1998	DE 19635525 A	26-02-1998
		AU 4552097 A	06-03-1998
		BG 103185 A	30-11-1999
		BR 9711328 A	17-08-1999
		CN 1231670 A	13-10-1999
		CZ 9900579 A	11-08-1999
		EP 0920441 A	09-06-1999
		HU 9903106 A	28-03-2000
		NO 990793 A	20-04-1999
		PL 331863 A	16-08-1999
		SK 18899 A	06-08-1999
		US 5986115 A	16-11-1999
		US 5866560 A	02-02-1999
US 3079408 A		KEINE	
WO 9708188 A	06-03-1997	AU 6840596 A	19-03-1997
		CA 2228803 A	06-03-1997
		EP 0847399 A	17-06-1998
		JP 11511457 T	05-10-1999
		US 6043236 A	28-03-2000
US 3946052 A	23-03-1976	KEINE	
US 3103524 A	10-09-1963	KEINE	
FR 4339 M		KEINE	
DE 2209244 A	21-09-1972	BE 780172 A	04-09-1972
		FR 2128593 A	20-10-1972
		NL 7202873 A	07-09-1972

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2209244 A		ZA 7201169 A	29-11-1972
GB 804789 A		KEINE	
DE 2007417 A	03-09-1970	AT 292212 B	15-07-1971
		BE 746548 A	26-08-1970
		DE 2008679 A	17-09-1970
		FR 2032447 A	27-11-1970
		FR 2032477 A	27-11-1970
		GB 1302763 A	10-01-1973
		GB 1242194 A	11-08-1971
		NL 7002750 A	31-08-1970
		NL 7002811 A	31-08-1970
		US 3600705 A	17-08-1971
		JP 48040827 B	03-12-1973
DE 2007464 A	10-09-1970	AT 296516 B	15-01-1972
		BE 746549 A	26-08-1970
		FR 2034570 A	11-12-1970
		GB 1235642 A	16-06-1971
		NL 7002752 A	31-08-1970
		AT 295056 B	15-11-1971
US 3449383 A	10-06-1969	KEINE	
CH 557805 A	15-01-1975	DE 1768921 A	13-01-1972
		FR 7968 M	01-06-1970
		FR 1585108 A	09-01-1970
		GB 1191816 A	13-05-1970
		NL 6809892 A	15-01-1969
		US 3470159 A	30-09-1969
WO 9513076 A	18-05-1995	DE 4338314 C	30-03-1995
		AU 8104194 A	29-05-1995
		CA 2176370 A	18-05-1995
		EP 0728004 A	28-08-1996
		JP 2845625 B	13-01-1999
		JP 9507470 T	29-07-1997
US 4738957 A	19-04-1988	DE 3510555 A	25-09-1986
		AT 54152 T	15-07-1990
		DE 3672256 D	02-08-1990
		EP 0196268 A	01-10-1986
		JP 1954696 C	28-07-1995
		JP 6080072 B	12-10-1994
		JP 61215400 A	25-09-1986
US 3166473 A	19-01-1965	KEINE	
US 4592869 A	03-06-1986	AT 38840 T	15-12-1988
		CA 1244822 A	15-11-1988
		DE 3475308 D	29-12-1988
		EP 0138153 A	24-04-1985
		FI 843964 A,B,	13-04-1985
		HU 37157 A,B	28-11-1985
		IE 58786 B	17-11-1993
		IL 73110 A	29-02-1988
		JP 1985849 C	25-10-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8700175 A		DE 3681786 D	07-11-1991
		DK 98087 A	25-02-1987
		EP 0227813 A	08-07-1987
		FI 870808 A,B,	25-02-1987
		JP 8016117 B	21-02-1996
		JP 63500101 T	14-01-1988
		NO 870759 A	24-02-1987
		US 4859370 A	22-08-1989
		US RE34136 E	01-12-1992
US 4212864 A	15-07-1980	NL 7613248 A	30-05-1978
		BE 861224 A	25-05-1978
		CA 1095895 A	17-02-1981
		CH 637143 A	15-07-1983
		DE 2752695 A	01-06-1978
		DK 522277 A,B,	27-05-1978
		ES 464504 A	01-09-1978
		FR 2373560 A	07-07-1978
		GB 1593515 A	15-07-1981
		IE 46092 B	23-02-1983
		JP 53084957 A	26-07-1978
		SE 7713341 A	27-05-1978
		US 4312864 A	26-01-1982
		US 4307086 A	22-12-1981
		US 4329296 A	11-05-1982
		US 4307087 A	22-12-1981
WO 9807740 A	26-02-1998	DE 19635525 A	26-02-1998
		AU 4552097 A	06-03-1998
		BG 103185 A	30-11-1999
		BR 9711328 A	17-08-1999
		CN 1231670 A	13-10-1999
		CZ 9900579 A	11-08-1999
		EP 0920441 A	09-06-1999
		HU 9903106 A	28-03-2000
		NO 990793 A	20-04-1999
		PL 331863 A	16-08-1999
		SK 18899 A	06-08-1999
		US 5986115 A	16-11-1999
		US 5866560 A	02-02-1999
US 3079408 A		NONE	
WO 9708188 A	06-03-1997	AU 6840596 A	19-03-1997
		CA 2228803 A	06-03-1997
		EP 0847399 A	17-06-1998
		JP 11511457 T	05-10-1999
		US 6043236 A	28-03-2000
US 3946052 A	23-03-1976	NONE	
US 3103524 A	10-09-1963	NONE	
FR 4339 M		NONE	
DE 2209244 A	21-09-1972	BE 780172 A	04-09-1972
		FR 2128593 A	20-10-1972
		NL 7202873 A	07-09-1972

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2209244 A		ZA 7201169 A	29-11-1972
GB 804789 A		NONE	
DE 2007417 A	03-09-1970	AT 292212 B	15-07-1971
		BE 746548 A	26-08-1970
		DE 2008679 A	17-09-1970
		FR 2032447 A	27-11-1970
		FR 2032477 A	27-11-1970
		GB 1302763 A	10-01-1973
		GB 1242194 A	11-08-1971
		NL 7002750 A	31-08-1970
		NL 7002811 A	31-08-1970
		US 3600705 A	17-08-1971
		JP 48040827 B	03-12-1973
DE 2007464 A	10-09-1970	AT 296516 B	15-01-1972
		BE 746549 A	26-08-1970
		FR 2034570 A	11-12-1970
		GB 1235642 A	16-06-1971
		NL 7002752 A	31-08-1970
		AT 295056 B	15-11-1971
US 3449383 A	10-06-1969	NONE	
CH 557805 A	15-01-1975	DE 1768921 A	13-01-1972
		FR 7968 M	01-06-1970
		FR 1585108 A	09-01-1970
		GB 1191816 A	13-05-1970
		NL 6809892 A	15-01-1969
		US 3470159 A	30-09-1969
WO 9513076 A	18-05-1995	DE 4338314 C	30-03-1995
		AU 8104194 A	29-05-1995
		CA 2176370 A	18-05-1995
		EP 0728004 A	28-08-1996
		JP 2845625 B	13-01-1999
		JP 9507470 T	29-07-1997
US 4738957 A	19-04-1988	DE 3510555 A	25-09-1986
		AT 54152 T	15-07-1990
		DE 3672256 D	02-08-1990
		EP 0196268 A	01-10-1986
		JP 1954696 C	28-07-1995
		JP 6080072 B	12-10-1994
		JP 61215400 A	25-09-1986
US 3166473 A	19-01-1965	NONE	
US 4592869 A	03-06-1986	AT 38840 T	15-12-1988
		CA 1244822 A	15-11-1988
		DE 3475308 D	29-12-1988
		EP 0138153 A	24-04-1985
		FI 843964 A,B,	13-04-1985
		HU 37157 A,B	28-11-1985
		IE 58786 B	17-11-1993
		IL 73110 A	29-02-1988
		JP 1985849 C	25-10-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2209244 A		ZA 7201169 A	29-11-1972
GB 804789 A		KEINE	
DE 2007417 A	03-09-1970	AT 292212 B	15-07-1971
		BE 746548 A	26-08-1970
		DE 2008679 A	17-09-1970
		FR 2032447 A	27-11-1970
		FR 2032477 A	27-11-1970
		GB 1302763 A	10-01-1973
		GB 1242194 A	11-08-1971
		NL 7002750 A	31-08-1970
		NL 7002811 A	31-08-1970
		US 3600705 A	17-08-1971
		JP 48040827 B	03-12-1973
DE 2007464 A	10-09-1970	AT 296516 B	15-01-1972
		BE 746549 A	26-08-1970
		FR 2034570 A	11-12-1970
		GB 1235642 A	16-06-1971
		NL 7002752 A	31-08-1970
		AT 295056 B	15-11-1971
US 3449383 A	10-06-1969	KEINE	
CH 557805 A	15-01-1975	DE 1768921 A	13-01-1972
		FR 7968 M	01-06-1970
		FR 1585108 A	09-01-1970
		GB 1191816 A	13-05-1970
		NL 6809892 A	15-01-1969
		US 3470159 A	30-09-1969
WO 9513076 A	18-05-1995	DE 4338314 C	30-03-1995
		AU 8104194 A	29-05-1995
		CA 2176370 A	18-05-1995
		EP 0728004 A	28-08-1996
		JP 2845625 B	13-01-1999
		JP 9507470 T	29-07-1997
US 4738957 A	19-04-1988	DE 3510555 A	25-09-1986
		AT 54152 T	15-07-1990
		DE 3672256 D	02-08-1990
		EP 0196268 A	01-10-1986
		JP 1954696 C	28-07-1995
		JP 6080072 B	12-10-1994
		JP 61215400 A	25-09-1986
US 3166473 A	19-01-1965	KEINE	
US 4592869 A	03-06-1986	AT 38840 T	15-12-1988
		CA 1244822 A	15-11-1988
		DE 3475308 D	29-12-1988
		EP 0138153 A	24-04-1985
		FI 843964 A,B,	13-04-1985
		HU 37157 A,B	28-11-1985
		IE 58786 B	17-11-1993
		IL 73110 A	29-02-1988
		JP 1985849 C	25-10-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4592869 A		JP 6080690 A	22-03-1994
		JP 7020938 B	08-03-1995
		JP 1849233 C	07-06-1994
		JP 5059920 B	01-09-1993
		JP 60097996 A	31-05-1985
DE 2653558 A	08-06-1977	JP 1379998 C	28-05-1987
		JP 52065259 A	30-05-1977
		JP 61044878 B	04-10-1986
		CA 1076102 A	22-04-1980
		CH 629221 A	15-04-1982
		FR 2332999 A	24-06-1977
		GB 1570597 A	02-07-1980
		US 4082780 A	04-04-1978
WO 9951243 A	14-10-1999	DE 19815060 A	14-10-1999
		AU 2712799 A	25-10-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4592869 A		JP 6080690 A	22-03-1994
		JP 7020938 B	08-03-1995
		JP 1849233 C	07-06-1994
		JP 5059920 B	01-09-1993
		JP 60097996 A	31-05-1985
DE 2653558 A	08-06-1977	JP 1379998 C	28-05-1987
		JP 52065259 A	30-05-1977
		JP 61044878 B	04-10-1986
		CA 1076102 A	22-04-1980
		CH 629221 A	15-04-1982
		FR 2332999 A	24-06-1977
		GB 1570597 A	02-07-1980
		US 4082780 A	04-04-1978
WO 9951243 A	14-10-1999	DE 19815060 A	14-10-1999
		AU 2712799 A	25-10-1999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J53/00 C07J1/00 A61K31/565 C07J31/00 C07J41/00
C07J33/00 C07J15/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y A X	US 2 779 773 A (M. N. HUFFMAN) 29. Januar 1957 (1957-01-29) Spalte 2, Zeile 51 - Zeile 54; Beispiele 1-4	1-8, 10-52 9
Y A X	GB 823 955 A (NEPERA CHEMICAL CO. INC.) 18. November 1959 (1959-11-18) Seite 2, Spalte 1, Zeile 35 - Zeile 38; Beispiele 1-4	1-8, 10-52 9
	-/-	1,11-13, 18,26-52

☒ Weitere Veröffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Oktober 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27.10.2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P